

気道感染症の抗菌薬適正使用に関する提言

一般社団法人日本感染症学会
気道感染症抗菌薬適正使用委員会

保富宗城^{1)*}, 柳原克紀^{2)*}, 石和田稔彦³⁾, 伊藤真人⁴⁾, 大石智洋⁵⁾
賀来敬仁²⁾, 笠原 敬⁶⁾, 小宮幸作⁷⁾, 進藤有一郎⁸⁾, 林 達哉⁹⁾, 平岡政信¹⁾

所 属

1. 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科
2. 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/長崎大学病院検査部
3. 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野
4. 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児耳鼻咽喉科
5. 川崎医科大学小児科
6. 奈良県立医科大学感染症センター
7. 大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座
8. 名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科
9. 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科頭頸部癌先端の診断・治療学講座

* 委員長

I. 経緯

細菌感染症の治療において抗菌薬は重要な役割を果たしている。しかし、抗菌薬を使用することによって薬剤耐性菌という新たな脅威が出現することも問題である。さらに、近年では新規抗菌薬の開発が滞っており、既存の抗菌薬を有効に活用する抗菌薬の適正使用が重要である。薬剤耐性菌の出現と新規抗菌薬開発の停滞は世界的な問題であり、2015年にWHOがGlobal action plan on antimicrobial resistanceを承認し、それを受けて日本でも2016年4月に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランを作成した。

2017年6月には厚生労働省から「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」が公表された。この手引きでは、「感冒」を中心とするウイルス感染に対して抗菌薬を使用しないことにより、抗微生物薬の適正使用を推奨している。またこの手引きは「基礎疾患のない、成人および学童期以上の小児」を対象としたものでありペニシリンを推奨している。しかし、実地臨床においては、基礎疾患などがあり感染症の速やかな改善や重篤化への対応が必要とされる場合や、アモキシシリンでは効果が不十分な症例なども散見され、臨床上の課題となる。

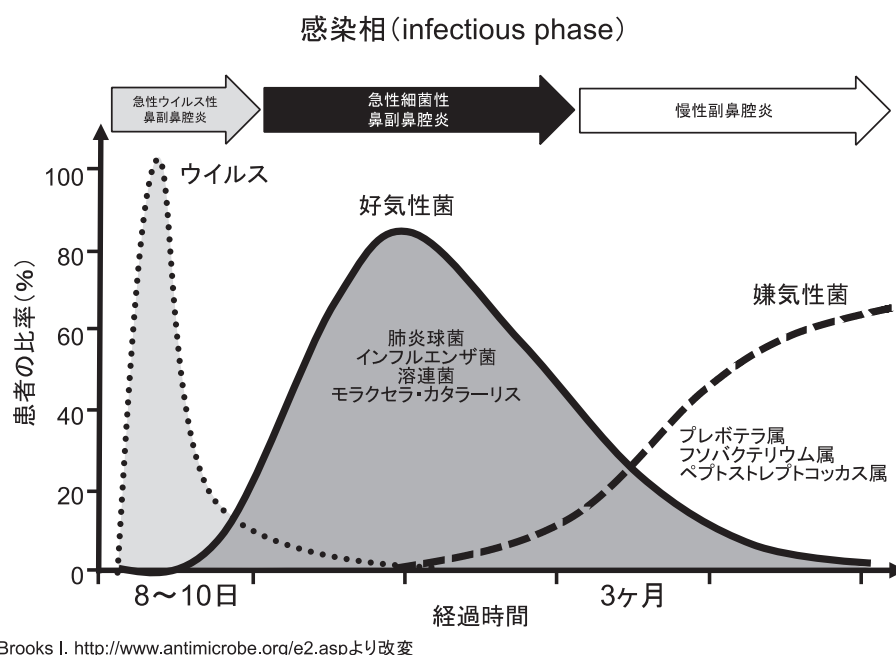
本提言では、「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」の理念に基づき、ウイルス感染による抗菌薬治療が不要な病態と細菌感染による抗菌薬治療が必要な病態を明らかにし、一般社団法人日本感染症学会として気道感染症に関する抗菌薬のさらなる適正使用についてまとめた。

II. 急性鼻副鼻腔炎

1. 急性鼻副鼻腔炎の定義

発熱の有無を問わず「くしゃみ、鼻汁、鼻閉を主症状とする病態」を有する場合、急性鼻副鼻腔炎を疑うとともに、急性ウイルス性鼻副鼻腔炎か急性細菌性鼻副鼻腔炎かを判断する¹⁾。

図1. 感染相 (infectious phase) より見た急性鼻副鼻腔炎の病態



急性細菌性鼻副鼻腔炎は、「急性に発症し、発症から4週間以内の鼻副鼻腔の感染症で、鼻閉、鼻漏、後鼻漏、咳嗽といった呼吸器症状を呈し、頭痛、頬部痛、顔面圧迫感などを伴う疾患」と定義する²⁾³⁾。

2. 疫学と病態

多くは急性鼻炎に引き続き生じ、急性副鼻腔炎単独よりも急性鼻副鼻腔炎の病態をとる。ウイルス感染が発端となることが多く、感冒の経過中に上気道全般に生じる炎症の一環として発症することが多い。原因微生物としては、rhinovirus や parainfluenza virus などの上気道炎ウイルスとともに、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* がおもな原因菌とされる。

本邦における急性細菌性鼻副鼻腔炎の原因菌とされる *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* の薬剤感受性を見た場合、*S. pneumoniae* における薬剤耐性菌 (penicillin resistant *S. pneumoniae* : PRSP) は減少傾向にある反面、*H. influenzae* における薬剤耐性化が問題となっている。とりわけ、β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (β-lactamase negative ampicillin resistant : BLNAR) の増加が問題となっている^{4)~6)}。

急性鼻副鼻腔炎の病態を考える際には、ウイルス感染とウイルス感染後に併発する細菌感染の経時的な変化 (感染相: infectious phase) を考慮することが重要である (図1)。

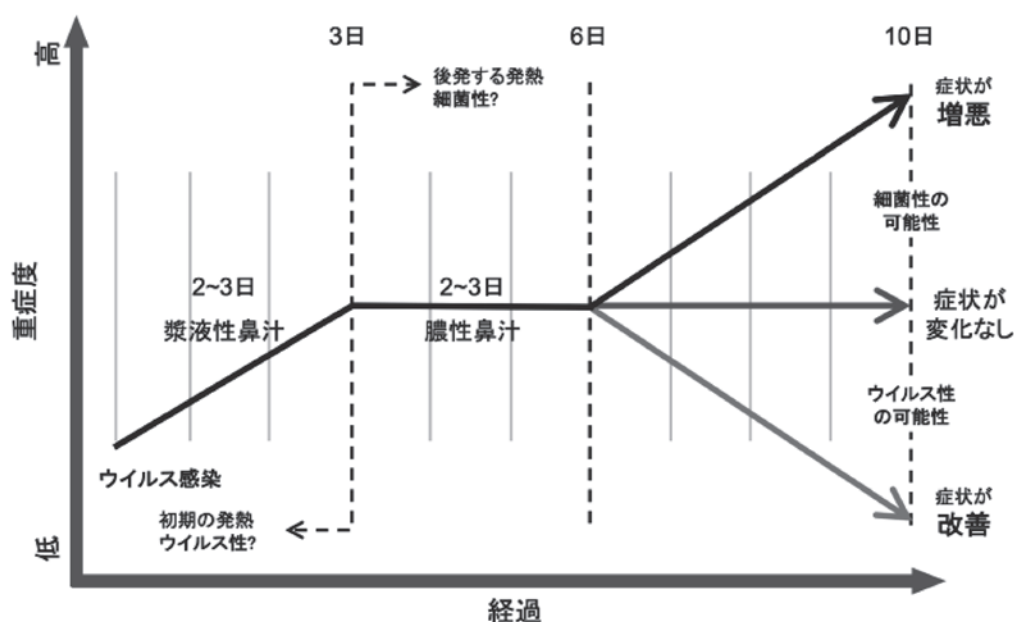
3. 急性鼻副鼻腔炎の診断

急性細菌性鼻副鼻腔炎の診断については、IDSA³⁾およびAAP²⁾のガイドラインでは重症度を勘案することが示されている一方、AAO-NHFSのガイドラインでは重症度は勘案されていない⁷⁾。AAO-NHFSでは重症度が「高度な発熱」を根拠として評価されているが、基準が明確でないことから、重度の急性細菌性鼻副鼻腔炎が常に初期より抗菌薬治療されるべきであるという立場を支持または反論する証拠はないと述べている¹⁾⁷⁾。

プライマリ・ケアを対象としたACP/CDCの指針²⁾⁸⁾では、急性細菌性鼻副鼻腔炎の診断と抗菌薬治療の適応は、症状が10日間を超え持続する場合 (10-Days Mark) や重症例、ウイルス性疾患の軽快後に再度悪化した場合に限定されている。一方、経過観察中に症状の増悪 (Double Worsening) がある場合には、10日を待たずに急性細菌性鼻副鼻腔炎と判断し、抗菌薬の適正使用に基づく治療を行うことが推奨されている (図2)。また、一方、症状の持続期間や膿性鼻汁のみでは、急性細菌性鼻副鼻腔炎を鑑別する高いエビデンスとはならないことも指摘されている⁹⁾¹⁰⁾。

これらのことから、本邦における急性鼻副鼻腔炎診療においては、「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010年追補版」¹¹⁾¹²⁾に準じ、鼻漏、不機嫌・湿性咳嗽 (小児)、顔面/前頭部痛・圧迫感 (成人) の臨床症状、鼻汁・後鼻漏

図2. 10-Days Mark と Double Worsening



Wilson T. <http://www.salempediatricclinic.com/dealing-with-the-common-cold-or-is-it-something-else/>より改変

表1. 急性鼻副鼻腔炎スコアリングシステムと重症度分類^{11, 12)}より作成

	症状・所見	なし	軽度/少量	中等度以上
臨床症状	鼻漏	0	1 (時々鼻をかむ)	2 (頻繁に鼻をかむ)
	不機嫌・湿性咳嗽 (小児)	0	1 (せきがある)	2 (睡眠が妨げられる)
	顔面/前頭部痛・ 圧迫感 (成人)		1 (がまんできる)	2 (鎮痛剤が必要)
鼻腔所見	鼻汁・後鼻漏	0 (漿液性)	2 (粘膿性少量)	4 (中等度以上)

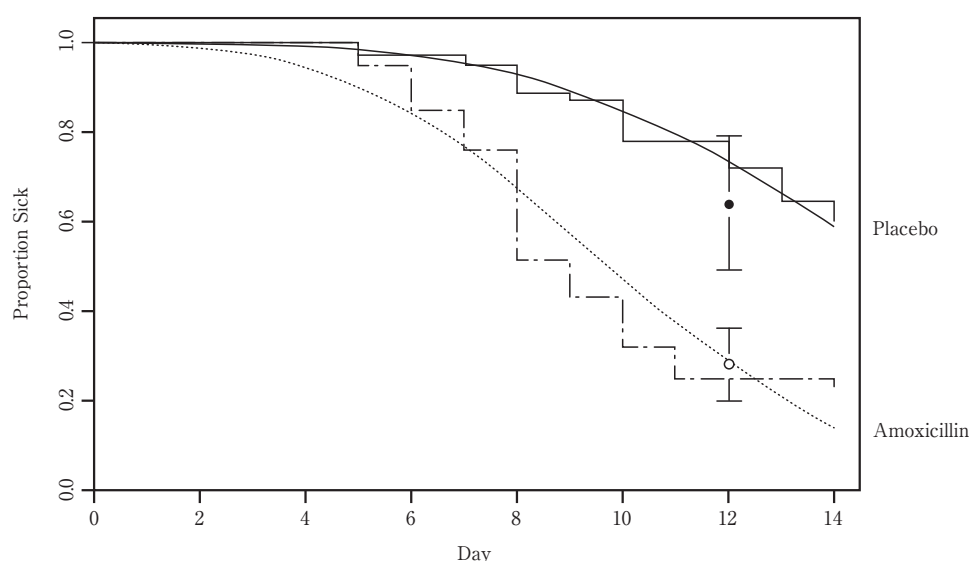
軽症：1-3 中等度：4-6 重症：7-8

の鼻腔所見により急性鼻副鼻腔炎を診断するとともに、重症度を分類することが推奨される(表1)。

また、小児では臨床症状の訴えが明確でない点に配慮が必要である。1) 膿性鼻汁または後鼻漏の確認、2) 湿性咳嗽の有無の確認が重要となる。

4. 急性鼻副鼻腔炎の治療

急性鼻副鼻腔炎に対する治療については、これまでに「鼻副鼻腔炎診療ガイドライン」¹¹⁾、「JAID/JSC 感染症治療ガイド2014」¹³⁾、および「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁴⁾が示されており、抗菌薬の適正使用が推奨されている。「鼻副鼻腔炎診療ガイドライン」および「JAID/JSC 感染症治療ガイド2014」ではウイルス感染に後発する好気性細菌感染を主とする急性細菌性鼻副鼻腔炎の診断と治療に視点を置いており、「抗微生物薬適正使用の手引き」ではウイルス感染による上気道感染症と細菌性鼻副鼻腔炎の鑑別を視点とした抗菌薬の適正使用の推奨を行っている。

図3. 急性鼻副鼻腔炎における AMPC 治療による臨床経過¹⁵⁾より改変

概要

【抗微生物薬適正使用の手引き】

成人例/小児例のいずれにおいても、

- ・軽症例（※1）に対しては抗菌薬投与を行わないことを推奨する。
- ・中等症例または重症例（※1）に対しては抗菌薬治療を検討する。
- ・第一選択薬としては、アモキシシリン水和物内服5～7日間が推奨される。

※1 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドラインスコアリングシステムと重症度分類¹¹⁾参照。

急性鼻副鼻腔炎に対する抗菌薬治療については、AMPCが第一選択薬として推奨される¹⁵⁾。急性鼻副鼻腔炎は自然寛解が期待される感染症であるが、図3に示すようにAMPCがplaceboに比べ臨床経過を改善させることから、その抗菌薬治療は意義あるものと考えられる（図3）¹⁵⁾¹⁶⁾。とりわけ、小児では急性細菌性鼻副鼻腔炎は急性中耳炎のリスク因子となること、急性鼻副鼻腔炎単独の発症ではなく、細菌性結膜炎や急性中耳炎と合併することがある（結膜炎-中耳炎症候群）ことから、後鼻漏などの臨床症状を速やかに改善させることが望まれる¹⁷⁾¹⁸⁾。

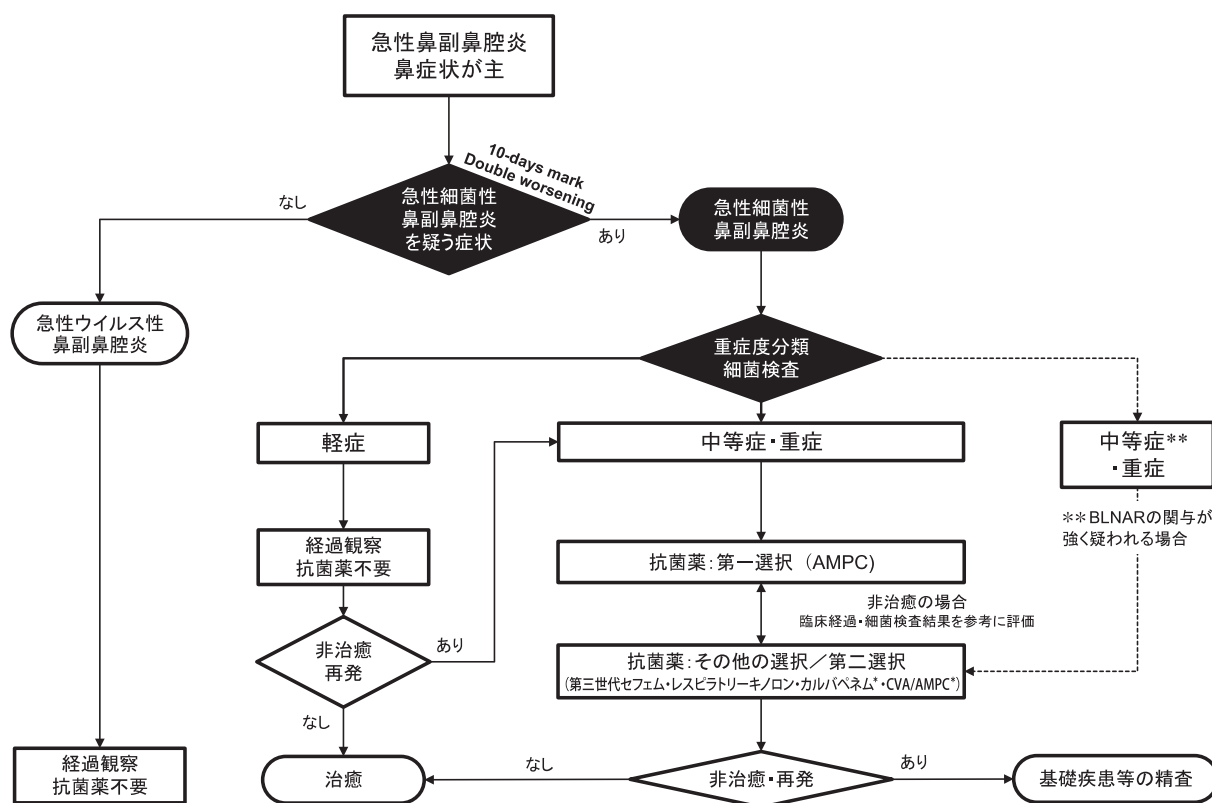
一方、実臨床においては、AMPC治療失敗例に対する第二選択抗菌薬の備えが必要となる。欧米のガイドライン（IDSA, AAP, ACP, AAO-HNSF）では、第二選択としては第二/第三世代セフェムとクリンダマイシンの併用あるいはレスピラトリーキノロンが推奨されている²⁾³⁾⁷⁾⁸⁾。この背景には、欧米では薬剤耐性菌の問題がPRSPに代表される*S. pneumoniae*の薬剤耐性化にあり、*H. influenzae*についてはβ-ラクタマーゼ産生株が主である⁷⁾ため、AMPCあるいはCVA/AMPCが奏功すると考えられる点にある。治療指針の基盤となる原因菌の薬剤感受性については本邦と欧米で異なる点が重要である。本邦では、ペニシリン系抗菌薬の使用¹⁹⁾や肺炎球菌ワクチンの導入⁶⁾に伴いPRSPが減少する反面、BLNARが増加していることも報告されており、BLNARが主な薬剤耐性菌となってきている。

薬剤耐性（AMR）対策においては本邦における薬剤耐性菌の分離頻度を勘案することが重要である。また、重症感染症に限らず、複数の抗菌薬の選択肢を持つことは、抗菌薬の感受性改善に重要であることが指摘されている²⁰⁾。

セフェム系抗菌薬については、生物学的利用度が低い点が指摘されがちであるが、近年セフェム系抗菌薬を用いた臨床研究により、AMPCに対するセフェム系抗菌薬の有効性の非劣勢と下痢等の有害事象の低さも示されている^{21)~28)}。本邦においてもこれまでに、CDTR-PI^{29)~31)}、CFTM-PI³²⁾、TBPM-PI³³⁾、AZM³⁴⁾について、高用量での使用を含む急性鼻副鼻腔炎に対する有効性が報告されている。蛋白結合率に基づく生物学的利用度は、生体内効果の予測因子としては重要である反面、free体理論値のみでは、組織内濃度や感染巣への移行率などが異なり、臨床における有効性を、十分に説明出来ない研究も報告されている³⁵⁾。

以上のことを踏まえ、本提言では急性鼻副鼻腔炎に対する抗菌薬治療のあり方について、これまでのAMPCあるいはCVA/AMPCを第一選択とする方針を踏まえるとともに、プライマリ・ケアにおける実臨床における治療指

図4. 急性鼻副鼻腔炎診療アルゴリズム
*は小児用製剤



針として、治療アルゴリズム（図4）を示す。

1) 急性鼻副鼻腔炎に対する抗菌薬治療

(1) 成人

軽症例に対しては、抗菌薬治療を行わず5日間の経過観察と対症治療を行うことを推奨する。

中等症以上に対しては、抗菌薬使用を考慮する際には投与前に鼻汁細菌検査を行うことが望ましい。

抗菌薬治療の第一選択としてはAMPC（高用量）（経口1回500mg・1日3回）を用いることを推奨する。

抗菌薬投与期間は5日間を原則とし、細菌感受性結果や臨床効果をみながら以下の薬剤への変更を考慮する。抗菌薬の全投与期間は7～10日間とする。

その他の選択としては、中等症・重症例でAMPCによる治療が無効であった場合の第二選択、重症例あるいは中等症例でBLNARの関与が強く疑われる場合の第一選択として、経口第三世代セフェム系抗菌薬（高用量）あるいはレスピラトリキノロンを検討してもよい。

(2) 小児

軽症例においては抗菌薬治療を行わず5日間の経過観察を行うことを推奨する。

中等症以上で、抗菌薬使用を考慮する際には、投与前に鼻汁細菌検査を行うことが望ましい。

抗菌薬治療の第一選択としてはAMPC（経口1回15～30mg/kg・1日3回）を用いる。

抗菌薬投与期間は5日間を原則とし、細菌感受性結果や臨床効果をみながら以下の薬剤への変更を考慮する。抗菌薬の全投与期間は7～10日間とする。

その他の選択としては、中等症例でAMPCによる治療が無効であった場合の第二選択、重症例あるいは、中等症例でBLNARの関与が強く疑われる場合では、経口第三世代セフェム系抗菌薬（高用量）あるいは経口カルバペネムを検討してもよい。

*重症度分類は、急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン重症度分類（表1）に準じる。

2) 治療薬の選択

(1) 成人

基本

・AMPC 経口 1回 500mg・1日3回 7～10日間.

その他の薬剤：以下を選択肢として考慮する.

・CDTR-PI 経口 1回 100mg (高用量 200mg)・1日3回 5日間.

・CFPN-PI 経口 1回 100mg (高用量 150mg)・1日3回 5日間.

・CFTM-PI 経口 1回 100mg (高用量 200mg)・1日3回 5日間.

・レスピラトリキノン (GRNX, STFX, TFLX, MFLX, LVFX).

例：GRNX 経口 1回 400mg・1日1回 5日間.

STFX 経口 1回 100mg・1日1～2回 5日間.

TFLX 経口 1回 150mg・1日2～3回 5日間.

MFLX 経口 1回 400mg・1日1回 5日間.

LVFX 経口 1回 500mg・1日1回 5日間.

(2) 小児

基本

・AMPC 経口 1回 15～30mg/kg・1日3回 10日間.

その他の薬剤：以下を選択肢として考慮する*.

・CDTR-PI 経口 1回 3mg/kg (高用量 6mg/kg)・1日3回 5日間.

・CFPN-PI 経口 1回 3mg/kg (高用量 4.5mg/kg)・1日3回 5日間.

・CFTM-PI 経口 1回 3mg/kg (高用量 6mg/kg)・1日3回 5日間.

・TBPM-PI 経口 1回 4～6mg/kg・1日2回 5日間.

※注意：ピボキシル基を有する抗菌薬による低カルニチン血症と低血糖について

ピボキシル基を有する抗菌薬を投与した際には、カルニチン排泄が亢進し、重篤な低カルニチン血症に伴って低血糖症、痙攣、脳症等を起こし、後遺症に至る症例がある。小児（特に乳幼児）では血中カルニチンが少ないため特に注意が必要³⁶⁾³⁷⁾。

Ⅲ. 急性咽頭・扁桃炎

1. 急性咽頭・扁桃炎の定義

のど（「抗微生物薬適正使用の手引き」以下「手引き」では喉と記載）の痛みを主症状とする病態を有する急性気道感染症を急性咽頭炎に分類し、急性扁桃炎は急性咽頭炎に含まれることが手引きに記載されている。

本提言では、「咽頭および扁桃の急性炎症性疾患を示し、急性炎症が咽頭全体にまで進展し、咽頭粘膜や後壁のリンパ濾胞に炎症がおこっている状態」を急性咽頭・扁桃炎と定義する。急性炎症が咽頭粘膜に強い場合には急性咽頭炎、口蓋扁桃の炎症が強い場合には急性扁桃炎と区別するが、炎症はしばしば二つの領域に及び区別の必要がない場合には急性咽頭・扁桃炎 (acute pharyngotonsillitis) と表記する。

2. 疫学と病態

「手引き」に記載されているように、のどの痛みを主症状とする病態を有する急性咽頭・扁桃炎では、ウイルス感染か細菌感染か、とりわけ A 群 β 溶血性連鎖球菌 (GAS) 感染であるか否かを判断することが最も重要である^{38)～41)}。急性咽頭・扁桃炎の診断と治療においては、以下の事項に注意することが肝要である。

・急性咽頭・扁桃炎の原因微生物の大部分はウイルスであり、最も重要な原因菌は小児、成人ともに GAS である^{38)～41)}。

・GAS による急性咽頭・扁桃炎は小児期では学童期で頻度が高く、3 歳未満の乳幼児では比較的稀である³⁸⁾³⁹⁾⁴²⁾。

・無症状の小児の 20% 以上に GAS 保菌を認める⁴³⁾。

・咽頭粘膜にのみ炎症が限局する急性咽頭炎の多くは抗菌薬治療の対象とならない。

GAS 以外の C 群 β 溶血性連鎖球菌 (GCS) や G 群 β 溶血性連鎖球菌 (GGS) や *Fusobacterium* 属などの嫌気性菌も急性咽頭・扁桃炎の原因になり得る^{40)44)～52)}。一方、*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* も咽頭・扁桃から分離されることがあるが、原因菌としての判定には慎重を要する^{53)～55)}。本邦においても、*Fusobacterium necrophorum* の分離頻度は健常人と急性咽頭・扁桃炎患者では有意差は認めないが、急性咽頭・扁桃

表 2. Centor の基準と McIsaac の基準

Centor の基準	
発熱 38℃ 以上	1 点
咳がない	1 点
圧痛を伴う前頸部リンパ節腫脹	1 点
白苔を伴う扁桃炎	1 点
McIsaac の基準：Centor の基準を年齢で補正する	
年齢	3～14 歳：+1 点, 15～44 歳：0 点, 45 歳～：-1 点

表 3. 急性咽頭・扁桃炎の重症度分類（成人）

		0 点	1 点	2 点
症状スコア	日常生活の困難度	さほど支障なし	支障はあるが、仕事や学校を休むほどではない	仕事・学校を休む
	咽頭痛・嚥下痛	違和感または軽度	中等度	摂食困難なほど痛い
	発熱	37.5℃ 未満	37.5～38.5℃	38.6℃ 以上

軽症：0～1 点

中等症：2～3 点

重症：4～6 点

炎患者では *F. necrophorum* の菌量が有意に高く、その臨床上の意義が指摘されている⁵⁶⁾⁵⁷⁾。また、嫌気性菌の多くは β -ラクタマーゼを産生すること (*Bacteroides* 属 100%, *Prevotella* 属 70%, *Porphyromonas* 属 30%, *Fusobacterium* 属 40%), 小児 GAS 性咽頭扁桃炎における AMPC による治療失敗例の約 52% で β -ラクタマーゼ産生菌が認められる点が問題とされる^{58)～60)}。

急性咽頭・扁桃炎の診断（GAS による咽頭炎の可能性を判断する基準）

GAS による咽頭炎の可能性を判断する基準としては、Centor の基準又はその基準に年齢補正を追加した McIsaac の基準（表 2）が知られるが⁶¹⁾⁶²⁾、同時にその限界も指摘されている⁶³⁾。Centor および McIsaac の基準は急性発症した咽頭痛患者を対象に GAS 感染かを確認し、治療方針決定の一助とするための基準であり、Centor および McIsaac の基準と細菌検査を活用し、抗菌薬の適正使用を行うことが肝要である。Centor の基準に基づく GAS による急性咽頭・扁桃炎のリスク（可能性）は、1 点以下で 1～2.5%，2 点で 5～10%，3 点で 28～35%，4 点以上で 51～53% とされる⁶⁴⁾⁶⁵⁾。

抗菌薬処方を迅速抗原検査又は培養検査で GAS が検出された場合のみに限ると、不要な抗菌薬使用を減らすことができ⁶¹⁾、費用対効果も高い⁶⁶⁾ことも報告されており、小児ではこれらの基準と迅速抗原をうまく活用して抗菌薬の適正使用を行うことが推奨される。

成人例では、小児と異なり痛みの程度を表現することが容易であり、急性咽頭・扁桃炎の程度が日常生活の障害に直結するため、重症度が検査や治療の選択に有用であることが報告されている⁶⁷⁾。また、108 例の成人に対する前向き研究の結果、GAS 検出例では有意に重症度の基準が高かったことから、成人では発熱、咽頭痛、日常生活の困難度を指標にした検査、治療選択が有用とされた^{67)～69)}（表 3）。欧米においても、Fever PAIN スコアなどのスコアリングと迅速抗原検査をうまく活用し、抗菌薬使用を減らすことが重要であることが示されており⁷⁰⁾⁷¹⁾、スコアリングに基づく重症度評価に基づく治療選択が有用と考える。

3. 治療

1) 概要

米国 IDSA の治療ガイドラインでは、急性咽頭炎に対する抗菌薬治療の対象となるのは GAS 感染の場合のみとされる。一方、CDC と AAFP のガイドラインでは Centor の基準 3 点以上では GAS 感染を確認せずに抗菌薬治療を開始することも認めている。この背景には、欧米では急性咽頭炎のプライマリ・ケアにおいては、GAS によるリウマチ熱の予防を主な目的としている点がある。

一方、近年では臨床症状の早期改善を治療の主な目的に置き、Centor の基準 3 点以上を対象にした場合には、50% が GAS、25% が GCS、残りの 25% が *Fusobacterium* が原因と考えられることから、臨床的意義は十分に解明さ

れていないものの、GASだけでなくGCSあるいはGGS、*Fusobacterium*による急性咽頭・扁桃炎も抗菌薬治療の恩恵を受けることを示唆する報告もある⁷²⁾⁷³⁾(先に述べたように本邦においても*Fusobacterium*の臨床的意義が報告されている⁵⁶⁾⁵⁷⁾).

2) 手引きのまとめ

手引きに記載のある抗菌薬選択に関する情報のまとめを以下に示す。

- ・GASが検出されていない急性咽頭・扁桃炎に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。
- ・GASが検出された急性咽頭・扁桃炎に対して抗菌薬を投与する場合にはアモキシシリン（AMPC）内服10日間を検討することを推奨する（成人・小児における基本）。
- ・成人のGASによる急性咽頭・扁桃炎の症状軽快に関する治療成績はセフェム投与群とペニシリン投与群で差がない⁷⁴⁾。
- ・治療失敗（再燃）例はセフェム投与群でペニシリン投与群より有意に少ないが、絶対リスク差は大きくない⁷⁴⁾。
- ・各学会ではペニシリン系抗菌薬が第一選択薬として推奨されている⁸⁾¹³⁾³⁸⁾⁷⁵⁾。
- ・アモキシシリンの投与量は添付文書で「1回250mgを1日3～4回、症状に応じて適宜増減」、各学会の指針では1回1,000mgを1日1回または1回500mgを1日2回とされる¹³⁾³⁸⁾。
- ・ペニシリン系抗菌薬10日間投与群とペニシリン系以外の抗菌薬4～6日間投与の短期治療群を比べると、短期治療群で症状消失は有意に早い、再燃率は高かった⁷⁶⁾。しかし、別の報告ではアモキシシリン10日間投与でセフェム5日間投与よりGASの除菌率は有意に高いが、再発率に差を認めなかった⁷⁷⁾。また、リウマチ熱・腎炎の合併率には差を認めなかった⁷⁶⁾。
- ・ペニシリンアレルギーがある場合、軽症ならセファレキシン、重症ならクリンダマイシンが推奨される³⁸⁾。

3) 急性咽頭・扁桃炎に対する抗菌薬の適正使用の提言

※AMPC治療失敗例について

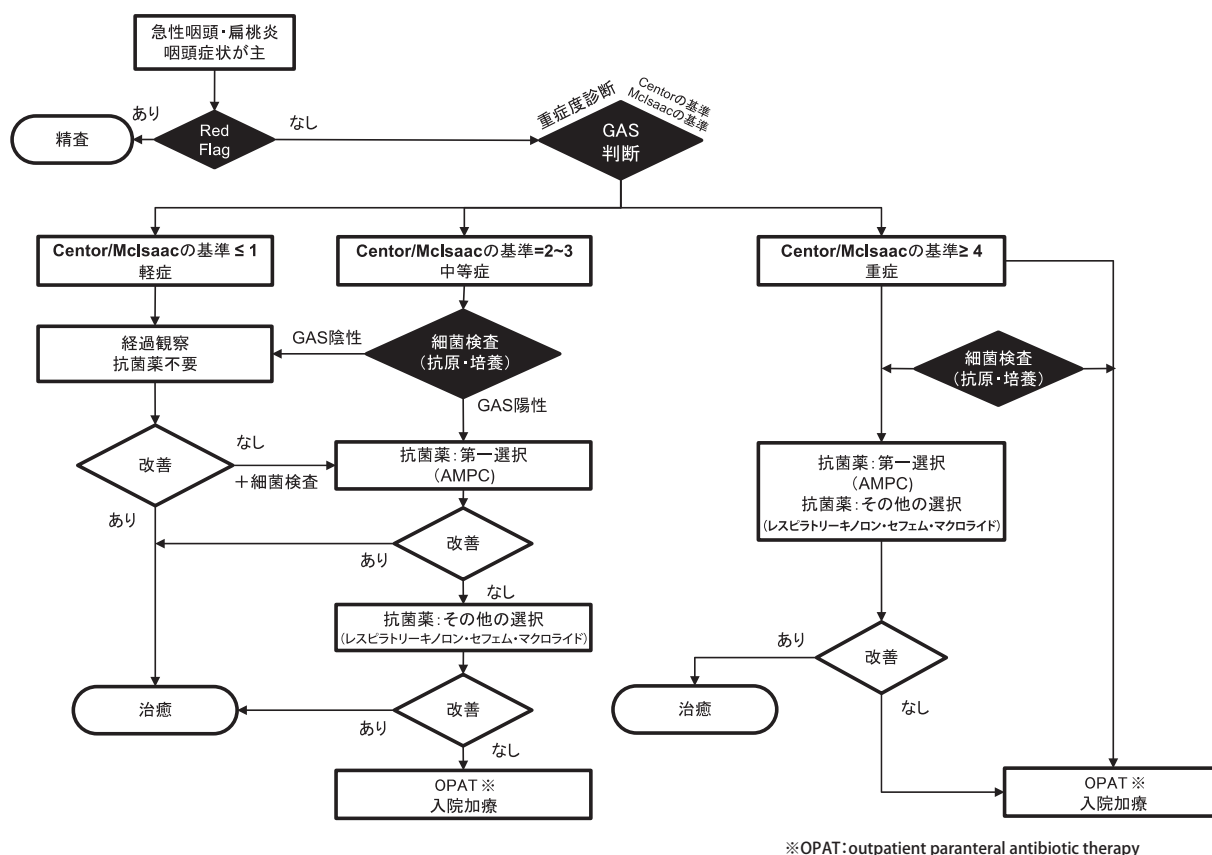
実臨床においてはAMPC治療失敗例に対する第二選択抗菌薬の備えが必要である。AMPCによる治療失敗の原因としては、GASの細胞内寄生の関与が示唆されている⁵⁵⁾⁷⁸⁾。細胞内に侵入したGASにはペニシリン系抗菌薬は作用することができない反面、細胞内移行性に優れたセフェム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬の有効性が示唆されている⁷⁹⁾。また、β-ラクタマーゼ産生菌の存在下におけるペニシリン系抗菌薬の使用が、GAS扁桃炎の治療失敗の原因となるとの指摘もある⁵⁹⁾。このようなペニシリン系抗菌薬の限界、およびセフェム系など非ペニシリン系抗菌薬の有効性を示すシステマティックレビューや複数の臨床試験の結果は、非ペニシリン系抗菌薬も治療の有力な選択肢であることを示している^{80)～83)}。セフェム系抗菌薬の課題の一つである生体利用率については、蛋白結合率が生体内効果の予測因子としては重要である反面、free体の理論値のみで臨床の有効性が説明出来ない報告もあり、臨床エビデンスを踏まえ更なる検討が必要と言える。

急性咽頭・扁桃炎に対する抗菌薬はAMPCが強く推奨されるが、初回治療失敗例、重症例（とりわけ成人重症例）などいわゆるRed flagを示す病態への増悪・進展のリスクが高く初期治療の成否が重要となる場合において非ペニシリン系抗菌薬使用を妨げるのは患者利益につながらない。

以上の諸点を踏まえプライマリ・ケアの実臨床における治療アルゴリズム（図5、6）を示すとともに以下の治療を推奨する。

- ・原則としてGAS検出例のみを治療対象とする。
（ただし、CentorまたはMcIsaacの基準で1点以下の場合はGAS感染の可能性が低いため、またCentorまたはMcIsaacの基準で4点以上の場合にはGAS感染の可能性が高いことからGAS検査を省略してもよい。）
- ＊成人例では臨床症状に基づく重症度も治療選択決定の参考とする。
- ・CentorまたはMcIsaacの基準で1点以下、あるいは成人の軽症例は抗菌薬治療の対象としない。
- ・CentorまたはMcIsaacの基準で2～3点、あるいは成人の中等症ではGAS迅速診断あるいは細菌培養検査を実施し、GAS陽性例に対して抗菌薬治療を検討する。
- ・抗菌薬の基本はアモキシシリン水和物である。成人の重症例では非ペニシリン系抗菌薬（セフェム系、レスピラトリーキノロン）も選択薬として考慮する。
- ・投与期間は、ペニシリン系抗菌薬は10日間を原則とし、セフェム系抗菌薬では5日間投与も選択肢として考慮する。
- ＊セファレキシンが「手引き」では推奨されるが、セファレキシンが使用できない環境では、他のセフェム系の使用を検討する。

図5. 急性咽頭・扁桃炎診療アルゴリズム（成人）



ペニシリン使用後の治療失敗例、再発例では非ペニシリン系抗菌薬（セフェム系、成人例ではレスピラトリキノンも含む）の投与も選択肢として考慮する。

*伝染性単核症の患者においては、ペニシリン系抗菌薬による発疹の発現頻度を高めるおそれがあり禁忌であるため注意を要する。

4) 治療薬の選択

(1) 成人

基本

・AMPC 経口 1回 500mg・1日 3回 7～10日間。

その他の薬剤：以下を選択肢として考慮する。

・CDTR-PI 経口 1回 100mg（再発例では 200mg）・1日 3回 5日間。

・CFPN-PI 経口 1回 100mg（再発例では 150mg）・1日 3回 5日間。

・GRNX 経口 1回 400mg・1日 1回 5日間。

・CEX 経口 1回 250mg・1日 4回 5日間。

治療失敗例に対しては、感受性試験の結果や臨床効果を見ながら、その他の薬剤への変更を考慮する。

(2) 小児

基本

・AMPC 経口 1回 10～16.7mg/kg・1日 3回 10日間。

その他の薬剤：以下を選択肢として考慮する*。

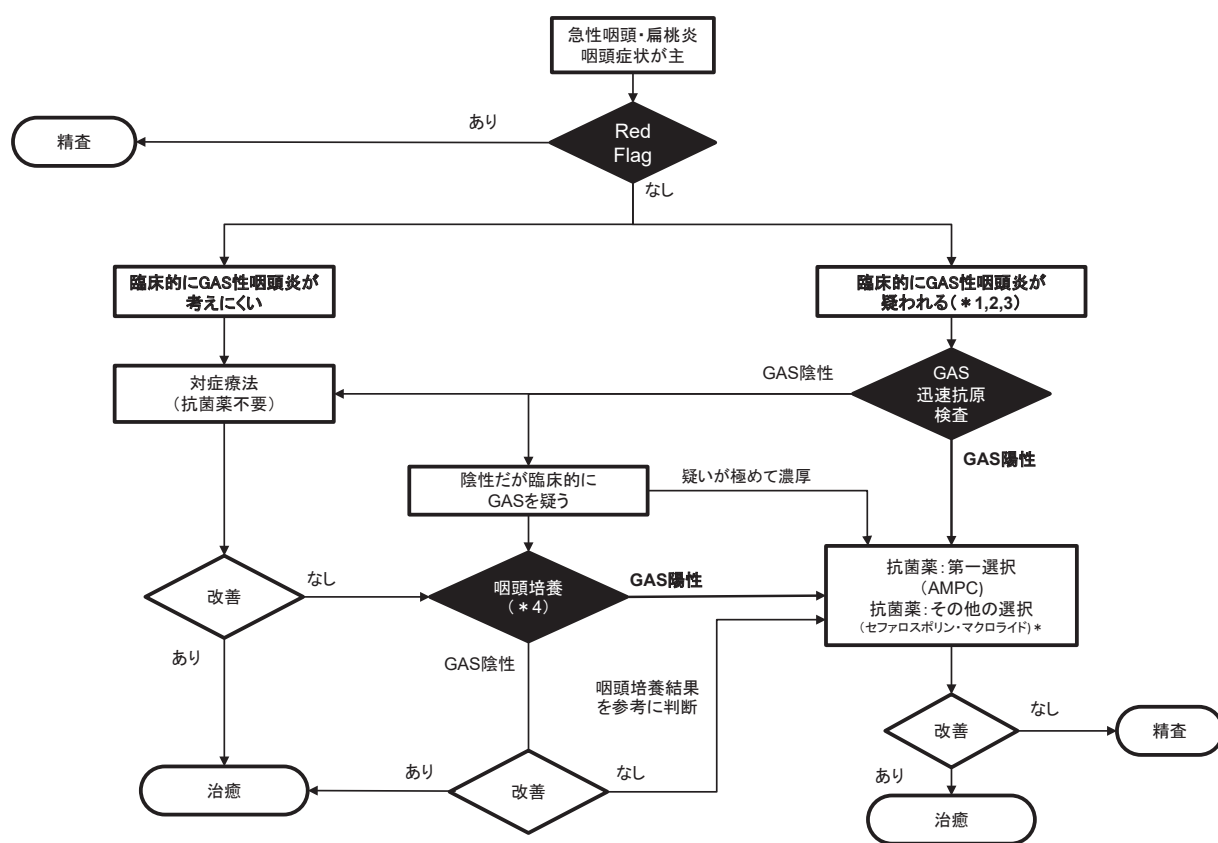
・CFDN 経口 1回 3mg/kg・1日 3回 5日間。

・CDTR-PI 経口 1回 3mg/kg・1日 3回 5日間。

・CFPN-PI 経口 1回 3mg/kg・1日 3回 5日間。

・CFTM-PI 経口 1回 3mg/kg・1日 3回 5日間。

図 6. 急性咽頭・扁桃炎診療アルゴリズム (小児)



*1 Centor/McIsaac の基準 (表 2).

*2 Centor/McIsaac の基準の他, 周囲 (兄弟など) の流行状況.

*3 3歳未満では, 頻度は少なく, 症状が非典型的であるため, 積極的には GAS 感染症を疑わないが, 兄弟など周囲に GAS 感染症の流行がある場合には, 検査を考慮する.

*4 本邦では, GAS 迅速抗原検査と咽頭培養の双方を施行した場合も, 前者 (迅速抗原検査) のみしか保険算定できない.

・ CEX 経口 1回 6.25-12.5mg/kg・1日4回 10日間.

ペニシリンアレルギーがある場合

・ CAM 経口 1回 7.5mg/kg・1日2回 10日間.

・ CLDM 経口 1回 6.7mg/kg・1日3回 10日間.

再発症例に対しては, その他の薬剤への変更を考慮する.

※注意: ピボキシル基を有する抗菌薬による低カルニチン血症と低血糖について

ピボキシル基を有する抗菌薬を投与した際には, カルニチン排泄が亢進し, 重篤な低カルニチン血症に伴って低血糖症, 痙攣, 脳症等を起こし, 後遺症に至る症例がある. 小児 (特に乳幼児) では血中カルニチンが少ないため特に注意が必要^{36) 37)}.

IV. 急性気管支炎

1. 定義

急性気管支炎とは, 下気道感染により気管支に炎症が起きた状態であり, 咳を主徴として肺炎を伴わない (胸部 X線写真または CT にて肺野に新たな異常陰影を認めない) ものとされる^{84)~86)}.

臨床症状では, 5日間以上続く咳嗽が特徴とされ, 喀痰は伴う場合と伴わない場合がある. 通常は自然軽快し, 軽快までに1~3週間要する.

2. 疫学

表 4. 慢性呼吸器疾患（COPD、慢性気管支炎）がある場合の急性気管支炎における主要な原因微生物^{94)~96)}

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>H. haemolyticus</i>	Adenovirus	
<i>H. parainfluenzae</i>	Human metapneumovirus	
<i>Staphylococcus aureus</i>		

1) 受療率

厚生労働省の平成 26 年の患者調査によると、外来患者のうちで急性気管支炎と診断されたものは人口 10 万対 1 日 80 人であった。急性上気道感染症と急性気管支炎を含めた感染性咳嗽と考えられる患者は人口 10 万対 1 日 275 人であり、これは糖尿病で通院する患者（人口 10 万対 1 日 175 人）の 1.6 倍である⁸⁷⁾。

本邦でのエビデンスとして、Yamasaki らはプライマリ・ケア医の診断に基づいた咳嗽を愁訴として来院した患者を調査し、咳嗽の継続期間が 3 週間未満の急性咳嗽の患者のうち、感染性咳嗽と診断されたのは 72%であった⁸⁸⁾。

2) 主要な原因微生物

急性気管支炎を引き起こす原因微生物の大半はウイルスであると報告されている^{86)89)~91)}。ウイルスの中でも急性気管支炎では、インフルエンザウイルス A 型・B 型、パラインフルエンザウイルス、コロナウイルス 1~3 型、ライノウイルス、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、アデノウイルスなどが原因となりやすい^{86)89)~91)}。基礎疾患や合併症のない急性気管支炎では約 90%がウイルスを含む細菌以外の微生物に起因し⁸⁵⁾、細菌の関与は 6%とも報告されている⁸⁹⁾。これら細菌には *Bordetella pertussis*、*Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia pneumoniae* などが含まれる⁸⁹⁾⁹⁰⁾⁹³⁾。

一方、慢性呼吸器疾患（COPD、気管支拡張症、陳旧性肺結核など）などの合併症がある際には、ウイルスに加え細菌感染の割合が基礎疾患や合併症のない場合に比べ増えるために（表 4）^{94)~96)}、原因微生物は基礎疾患や合併症の有無で分けて考える必要がある⁹⁶⁾。

3. 治療

急性気管支炎に対する治療は、細菌感染の頻度や基礎疾患の増悪リスクなどを考慮し、基礎疾患の有無で分けて考えたほうがよい（図 7）。

1) 基礎疾患がないまたは基礎疾患が軽微である場合

基礎疾患がないまたは基礎疾患が軽微（高血圧、脂質異常症、コントロール良好の糖尿病など）である場合の成人急性気管支炎に対する抗菌薬の投与は、咳などの症状を約半日短縮するが、下痢などの副作用が有意に増加することが示されている⁹⁷⁾。一方で、肺炎や結核を除外するために胸部 X 線撮影の基準や、抗菌薬投与を考慮する際の原因菌検索については十分なエビデンスがない。現在本邦で発表されている複数のガイドラインおよび指針をもとに、咳嗽を訴える場合の鑑別と抗菌薬の適応についてのフローチャートを図 8 に示す。咳嗽の強度がピークを過ぎている場合は、すでに病原微生物は存在しない感染後咳嗽であることが想定されるため経過観察を行う⁹²⁾⁹⁸⁾。ピークを過ぎてない場合、体温 38℃ 以上、脈拍 100 回/分以上、呼吸数 24 回/分以上や胸部聴診所見の異常があるような場合は肺炎を、2 週以上の咳嗽があり、微熱や体重減少を伴うような場合には肺結核を疑い胸部 X 線撮影を積極的に行う¹⁴⁾⁹⁹⁾。そのような状況でない場合、または胸部 X 線を撮影しても異常がない場合、抗菌薬の投与を考慮する急性気管支炎として、百日咳やマイコプラズマ感染を鑑別する。

百日咳は、小児においては咳嗽後の嘔吐や吸気時の笛声の特徴とされるが、成人においては典型的な症状を示さないことが多い。そのため、接触歴などからその感染を疑い、後鼻腔ぬぐい液の核酸検出法（LAMP 法）や血清抗 PT 抗体、百日咳菌 IgM/IgA 抗体で診断する。百日咳と診断した場合は、マクロライド系抗菌薬の投与を行う⁹⁶⁾。ただし、これらの抗菌薬治療による咳症状の改善効果は乏しく、周囲への感染性を低下させることが主な目的となる⁹²⁾。成人の肺炎を伴わないマイコプラズマによる急性気管支炎に対する抗菌薬治療については、その必要性を支持する根拠は乏しい。しかし、接触歴から強く疑う場合には、咽頭ぬぐい液の LAMP 法や酵素抗体法による抗原検

図7. 急性気管支炎に対する治療の考え方

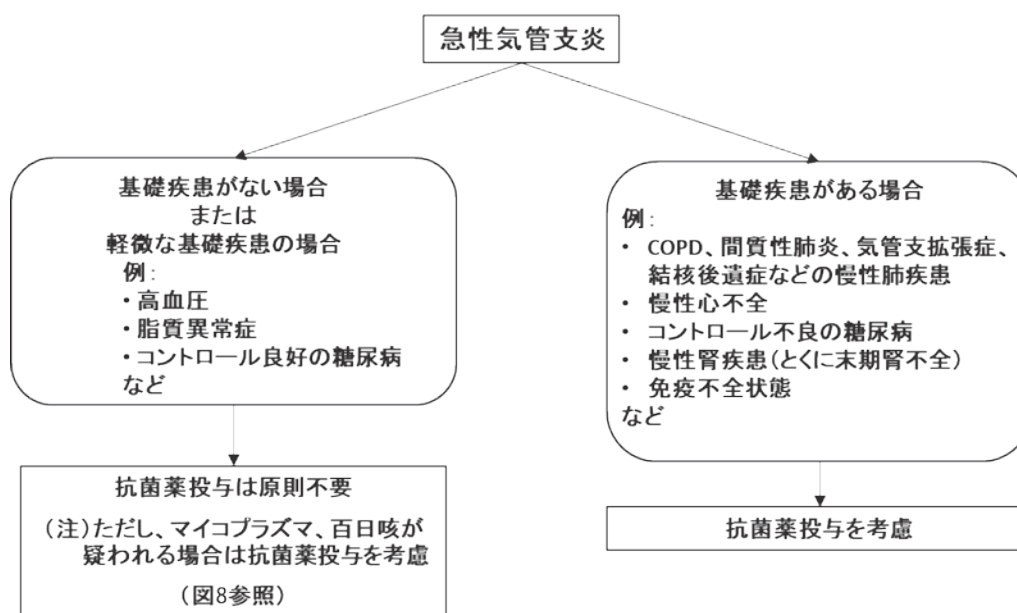
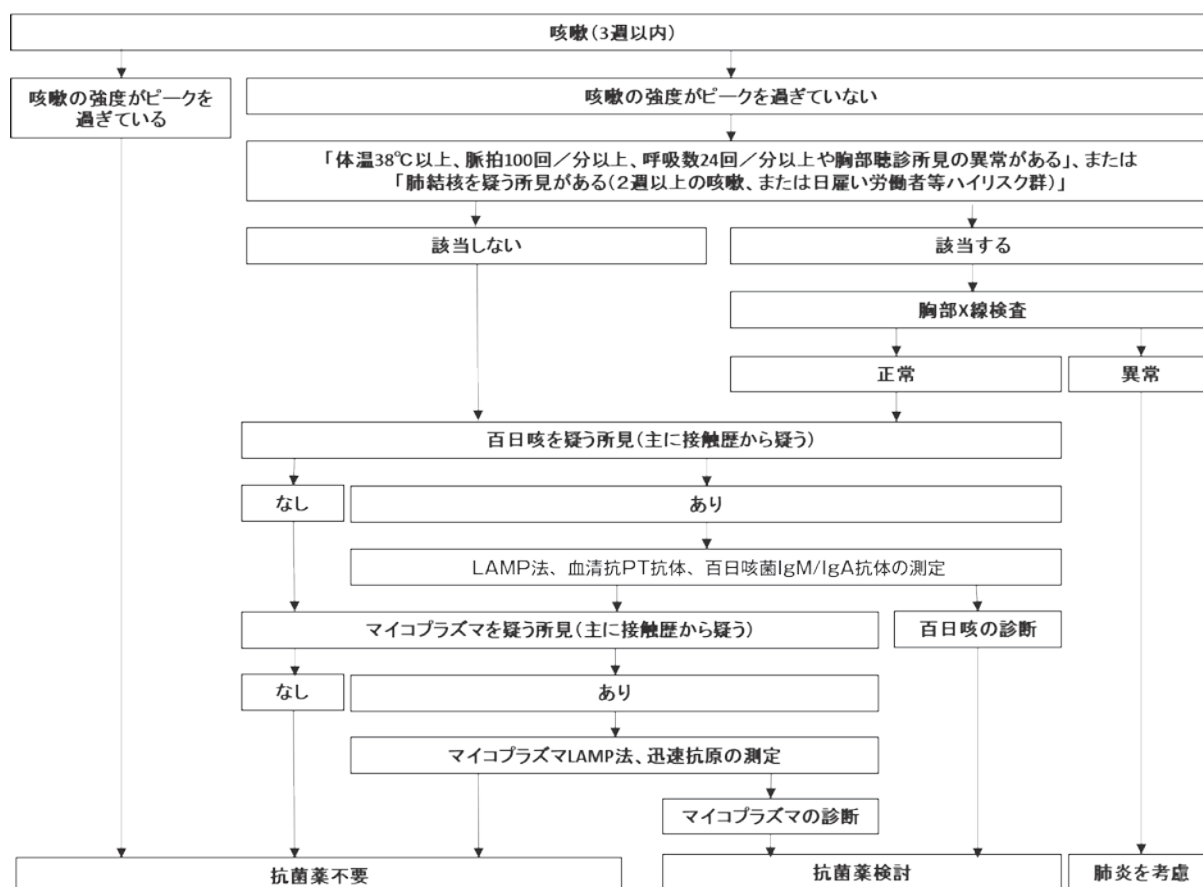


図8. 咳嗽の鑑別と抗菌薬の適応（基礎疾患のないまたは軽微な基礎疾患を有する成人例）



1) 日本呼吸器学会, 咳嗽に関するガイドライン第2版2012 2) 厚生労働省, 抗微生物薬適正使用の手引き第一版2017
3) 日本結核病学会, 結核診療ガイド2018 4) 日本呼吸器学会, 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019をもとに作成

出、血中抗体価を参考にマクロライド系抗菌薬の投与が考慮される。肺炎クラミジアは、若年者より基礎疾患のある高齢者に多いとされ、健常な成人における肺炎を伴わない場合の診断および治療の必要性については十分なエビデンスが存在しない。

以上から、健常な成人においては、これらの百日咳やマイコプラズマなどの感染を疑わないまたは診断しない場合は、ウイルス性の急性気管支炎として抗菌薬は不要であり、鎮咳薬などの対症療法を行う。

(1) 治療薬の選択

a. ウイルス性急性気管支炎

抗菌薬投与は推奨されない。

b. 百日咳（成人）¹⁰⁰⁾

EM 経口 1回 400mg・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。

*カタル期を過ぎてからの治療は咳の程度や持続期間に対する改善効果はもたないが、周囲への感染を防止する目的で抗菌薬を投与する。

c. 百日咳（小児）⁷⁵⁾¹⁰⁰⁾

EM 経口 1回 15mg/kg・1日3回または1回 10 mg/kg・1日4回 14日間。

CAM 経口 1回 7.5mg/kg・1日2回 7日間。

AZM 経口 1回 10mg/kg・1日1回 5日間（保険適用外）。

d. ウイルス感染後の細菌の二次感染（小児）⁷⁵⁾¹⁰⁰⁾

基本

AMPC 経口 1回 10～15mg/kg・1日3回。

その他の薬剤：以下を選択肢として考慮する。

CVA/AMPC 経口（1：14 製剤） 1回 48.2mg/kg・1日2回。

CDTR-PI 経口 1回 3～6mg/kg・1日3回。

CFPN-PI 経口 1回 3mg/kg・1日3回。

CFTM-PI 経口 1回 3～6 mg/kg・1日3回。

e. 細菌性気管支炎⁹⁶⁾

市中肺炎に準じた治療を行う。

2) 基礎疾患がある場合

急性気管支炎における抗菌薬の有用性を検討した研究では、基礎疾患のある患者が除外されているものが多い⁹⁷⁾。さらに基礎疾患には呼吸器疾患や循環器疾患、腎疾患など様々な疾患があり、その重症度も様々なため、一律に対応を決定することはできない。慢性心不全や COPD などは呼吸器感染症を契機に増悪することが知られている^{101)～104)}。とくに、COPD の場合は肺炎を発症しなくとも痰の膿性化があれば細菌感染による急性増悪を考慮し、抗菌薬の投与が推奨される¹⁰⁵⁾。基礎疾患がある場合の下気道感染を疑う症例では積極的に胸部 X 線を撮影し肺炎を除外したうえで治療決定することが望ましい。

イギリスで行われた何らかの基礎疾患を有する患者 13,060 名を含む 28,883 名の急性気管支炎を対象とした前向きコホート研究では、初診時に抗菌薬を処方することで入院や死亡を減少させる効果は認められなかった¹⁰⁶⁾。しかし抗菌薬の処方箋を渡しておいて、臨床症状が改善しなかった場合のみ処方を受けて内服する方法（delayed prescription と呼ばれる）で、患者の臨床症状の軽減や再診率の低下を認めた。日本では医療機関のアクセスが良いので、基礎疾患のある患者には、初診時に抗菌薬を処方しなくても、症状が改善しなければ再診するよう助言を積極的に行うことも有用と考えられる。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019—呼吸器感染症—に基づいた治療薬の選択を下記に示す¹⁰⁰⁾。

(1) 治療薬の選択

a. ウイルス性急性気管支炎。

抗菌薬投与は推奨されない。

b. 慢性呼吸器疾患に合併した細菌性気管支炎（成人）¹⁰⁰⁾

第一選択（経口薬）。

GRNX 経口 1回 400mg・1日1回。

LVFX 経口 1回 500mg・1日1回.
 STFX 経口 1回 100mg・1日1回または2回.
 MFLX 経口 1回 400mg・1日1回.
 TFLX 経口 1回 300mg・1日2回.
 第二選択 (経口薬).
 CVA/AMPC 経口 1回 250mg・1日3~4回.
 CDTR-PI 経口 1回 200mg・1日3回.
 SBTPC 経口 1回 375mg・1錠・1日3回.
 AZM 徐放製剤 経口 1回 2g・単回.

文献

- 1) Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, *et al* : Rhinosinusitis : establishing definitions for clinical research and patient care. J Allergy Clin Immunol 2004 ; 114 (6 Suppl) : 155—212. doi : 10.1016/j.jaci.2004.09.029. [PubMed : 15577865].
- 2) Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, *et al* : Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics 2013 ; 132 (1) : e262—80. doi : 10.1542/peds.2013-1071. [PubMed : 23796742].
- 3) Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, *et al* : IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis 2012 ; 54 (8) : e72—112. doi : 10.1093/cid/cir1043. [PubMed : 22438350].
- 4) 渡辺 彰, 岩田 敏, 坂田 宏, 他 : 委員会報告 小児感染症分離株における感受性サーベイランス. 感染症誌 2018 ; 92 : 339—46.
- 5) Suzuki K, Kurono Y, Ikeda K, Watanabe A, Iwamoto A, Totsuka K, *et al* : Nationwide surveillance of 6 otorhinolaryngological infectious diseases and antimicrobial susceptibility pattern in the isolated pathogens in Japan. J Infect Chemother 2015 ; 21 (7) : 483—91. doi : 10.1016/j.jiac.2015.03.005. [PubMed : 26004175].
- 6) 杵野恵理子, 諸角美由紀, 生方公子, 田島 剛, 岩田 敏 : PCV13 普及後の小児急性中耳炎に関する疫学的検討. 日耳鼻会報 2018 ; 121 (7) : 887—98.
- 7) Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, *et al* : Clinical practice guideline (update) : adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2015 ; 152 (2 Suppl) : S1—39. doi : 10.1177/0194599815572097. [PubMed : 25832968].
- 8) Harris AM, Hicks LA, Qaseem A : Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults : Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. Ann Intern Med 2016 ; 164 (6) : 425—34. doi : 10.7326/m15-1840. [PubMed : 26785402].
- 9) Lacroix JS, Ricchetti A, Lew D, Delhumeau C, Morabia A, Stalder H, *et al* : Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. Acta Otolaryngol 2002 ; 122 (2) : 192—6. [PubMed : 11936912].
- 10) van den Broek MF, Gudden C, Kluijfhout WP, Stam-Slob MC, Aarts MC, Kaper NM, *et al* : No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea : a systematic review of the evidence base. Otolaryngol Head Neck Surg 2014 ; 150 (4) : 533—7. doi : 10.1177/0194599814522595. [PubMed : 24515968].
- 11) 日本鼻科学会 : 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン. 日本鼻科学会誌 2014 ; 53 (2) : 103—60.
- 12) Yamanaka N, Iino Y, Uno Y, Kudo F, Kurono Y, Suzaki H, *et al* : Practical guideline for management of acute rhinosinusitis in Japan. Auris Nasus Larynx 2015 ; 42 (1) : 1—7. doi : 10.1016/j.anl.2014.05.022. [PubMed : 25043678].
- 13) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 : JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. 東京 : ライフサイエンス出版. 2014.
- 14) 厚生労働省健康局結核感染症課 : 抗微生物薬適正使用手引き. 2017.

- 15) Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL : Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. *Bmj* 1996 ; 313 (7053) : 325—9. [PubMed : 8760738].
- 16) Lau J, Zucker D, Engels EA, Balk E, Barza M, Terrin N, *et al* : Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999 ; 9 : 1—5. [PubMed : 11925970].
- 17) 山中 昇, 内園裕明, 宇野芳史, 兼定啓子, 澤田正一, 末武光子, 他 : 鼻副鼻腔炎併発は小児急性中耳炎難治化の危険因子である. *耳鼻咽喉科臨床* 2014 ; 107 (5) : 381—6.
- 18) Sugita G, Hotomi M, Sugita R, Kono M, Togawa A, Yamauchi K, *et al* : Genetic characteristics of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with conjunctivitis-otitis media syndrome. *J Infect Chemother* 2014 ; 20 (8) : 493—7. doi : 10.1016/j.jiac.2014.04.015. [PubMed : 24953451].
- 19) Hayashi T, Yoshizaki T, Ohara K, Yoshida S, Kumai T, Harabuchi Y : Recent changes in nasopharyngeal flora of children in Japan. *Adv Otorhinolaryngol* 2011 ; 72 : 176—8. doi : 10.1159/000324789. [PubMed : 21865722].
- 20) Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, Takahashi Y, *et al* : Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect* 2010 ; 75 (1) : 28—32. doi : 10.1016/j.jhin.2009.11.022. [PubMed : 20346536].
- 21) Hadley JA : The efficacy of cefdinir in acute bacterial rhinosinusitis. *Expert Opin Pharmacother* 2006 ; 7 (8) : 1075—83. doi : 10.1517/14656566.7.8.1075. [PubMed : 16722817].
- 22) Henry DC, Kapral D, Busman TA, Paris MM : Cefdinir versus levofloxacin in patients with acute rhinosinusitis of presumed bacterial etiology : a multicenter, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2004 ; 26(12) : 2026—33. doi : 10.1016/j.clinthera.2004.12.004. [PubMed : 15823766].
- 23) Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Ilkko E, Koivunen P, Alho OP : Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis : a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 2005 ; 94 (9) : 1208—13. [PubMed : 16278986].
- 24) Lee JE, Han DH, Won TB, Rhee CS : A Randomized, Double-blinded, Open Label Study of the Efficacy and Safety of Cefcapene Pivoxil and Amoxicillin/Clavulanate in Acute Presumed Bacterial Rhinosinusitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2011 ; 4 (2) : 83—7. doi : 10.3342/ceo.2011.4.2.83. [PubMed : 21716955].
- 25) Poachanukoon O, Kitcharoensakkul M : Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand : a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther* 2008 ; 30 (10) : 1870—9. doi : 10.1016/j.clinthera.2008.10.001. [PubMed : 19014842].
- 26) Poachanukoon O, Tangsathapornpong A, Tanuchit S : A Comparison of Cefditoren Pivoxil 8-12 mg/kg/day and Cefditoren Pivoxil 16-20 mg/kg/day in Treatment of Children With Acute Presumed Bacterial Rhinosinusitis : A Prospective, Randomized, Investigator-Blinded, Parallel-Group Study. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2015 ; 8 (2) : 129—35. doi : 10.3342/ceo.2015.8.2.129. [PubMed : 26045911].
- 27) Gwaltney JM, Jr. : Management update of acute bacterial rhinosinusitis and the use of cefdinir. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 ; 127 (6 Suppl) : S24—9. doi : 10.1067/mhn.2002.130028. [PubMed : 12511857].
- 28) Weis M, Hendrick K, Tillotson G, Gravelle K : Multicenter comparative trial of ciprofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute rhinosinusitis in a primary care setting. *Rhinosinusitis Investigation Group. Clin Ther* 1998 ; 20 (5) : 921—32. [PubMed : 9829444].
- 29) 松原茂規 : 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン (成人) に準拠した cefditoren pivoxil 投与の臨床効果. *耳鼻と臨床* 2014 ; 60 (5) : 173—82.
- 30) 富山道夫 : clavulanic acid/amoxicillin (1 : 14) が無効の小児重症急性鼻副鼻腔炎に対する cefditoren pivoxil 高用量の有用性. *耳鼻と臨床* 2012 ; 58 (6) : 292—301.
- 31) 萩野幸治, 石原明子, 角 卓郎, 畑中章生, 和佐野有紀, 戸叶尚史, 他 : 急性副鼻腔炎の成人例に対する CDTR-PI の高用量投与治療 (200mg/回×3回/日) の有用性の検討. *耳鼻咽喉科臨床* 2012 ; 105 (10) : 999—1009.
- 32) 稲川俊太郎, 麦 雅代, 清水崇博, 星野哲朗, 野々垣絵羽, 平山 肇, 他 : 小児急性鼻副鼻腔炎のスコアリン

- ゲシステムによるセフテラムピボキシル (CFTM-PI) の有効性評価. 耳鼻咽喉科臨床 2014 ; 107 (9) : 735—41.
- 33) Kataoka H, Kasahara H, Sasagawa Y, Matsumoto M, Shimada S : [Evaluation of safety and efficacy of tebipenem pivoxil granules for pediatric in pneumonia, otitis media and sinusitis]. Jpn J Antibiot 2016 ; 69 (1) : 53—76. [PubMed : 27290830].
 - 34) 山中 昇, 保富宗城, 藤原啓次 : 急性咽喉頭炎, 急性扁桃炎および急性鼻副鼻腔炎に対する azithromycin 単回投与製剤の多施設共同, 非盲検非対照試験. 日化療会誌 2008 ; 56 (5) : 525—37.
 - 35) Sevillano D, Gimenez MJ, Alou L, Aguilar L, Cafini F, Torrico M, *et al* : Effects of human albumin and serum on the in vitro bactericidal activity of cefditoren against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2007 ; 60 (1) : 156—8. doi : 10.1093/jac/dkm115. [PubMed : 17483149].
 - 36) 日本小児科学会『カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018』改正 WG : カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207_shishin.pdf
 - 37) 医薬品医療機器総合機構 : 医薬品医療機器総合機構 PMDA からの医薬品適正使用のお願い. 2012 年 4 月 <https://www.pmda.go.jp/files/000143929.pdf>
 - 38) Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, *et al* : Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis : 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012 ; 55 (10) : 1279—82. doi : 10.1093/cid/cis847. [PubMed : 23091044].
 - 39) Bisno AL : Acute pharyngitis. N Engl J Med 2001 ; 344 (3) : 205—11. doi : 10.1056/nejm200101183440308. [PubMed : 11172144].
 - 40) 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光, 西村忠郎, 馬場駿吉, 原渕保明, 他 : 第 4 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日耳鼻感染症研会誌 2008 ; 26 : 15—26.
 - 41) 武内 一, 深澤 満, 吉田 均, 西村龍夫, 草刈 章, 岡崎 実 : 扁桃咽頭炎における検出ウイルスと細菌の原因病原体としての意義. 日小児会誌 2009 ; 113 : 694—700.
 - 42) Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Jr., Kaplan EL, Schwartz RH : Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis : a practice guideline. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997 ; 25 (3) : 574—83. [PubMed : 9314443].
 - 43) Tanz RR, Shulman ST : Chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. Pediatr Infect Dis J 2007 ; 26 (2) : 175—6. doi : 10.1097/01.inf.0000255328.19808.be. [PubMed : 17259882].
 - 44) Aliyu SH, Marriott RK, Curran MD, Parmar S, Bentley N, Brown NM, *et al* : Real-time PCR investigation into the importance of *Fusobacterium necrophorum* as a cause of acute pharyngitis in general practice. J Med Microbiol 2004 ; 53 (Pt 10) : 1029—35. doi : 10.1099/jmm.0.45648-0. [PubMed : 15358827].
 - 45) Batty A, Wren MW : Prevalence of *Fusobacterium necrophorum* and other upper respiratory tract pathogens isolated from throat swabs. Br J Biomed Sci 2005 ; 62 (2) : 66—70. [PubMed : 15997879].
 - 46) Amess JA, O'Neill W, Giollariabhaigh CN, Dytrych JK : A six-month audit of the isolation of *Fusobacterium necrophorum* from patients with sore throat in a district general hospital. Br J Biomed Sci 2007 ; 64 (2) : 63—5. [PubMed : 17633139].
 - 47) Centor RM, Geiger P, Waites KB : *Fusobacterium necrophorum* bacteremic tonsillitis : 2 Cases and a review of the literature. Anaerobe 2010 ; 16 (6) : 626—8. doi : 10.1016/j.anaerobe.2010.08.005. [PubMed : 20813196].
 - 48) Shah M, Centor RM, Jennings M : Severe acute pharyngitis caused by group C streptococcus. J Gen Intern Med 2007 ; 22 (2) : 272—4. doi : 10.1007/s11606-006-0049-4. [PubMed : 17356999].
 - 49) Centor RM : Expand the pharyngitis paradigm for adolescents and young adults. Ann Intern Med 2009 ; 151 (11) : 812—5. doi : 10.7326/0003-4819-151-11-200912010-00011. [PubMed : 19949147].
 - 50) Jensen A, Hansen TM, Bank S, Kristensen LH, Prag J : *Fusobacterium necrophorum* tonsillitis : an important cause of tonsillitis in adolescents and young adults. Clin Microbiol Infect 2015 ; 21 (3) : 266. e1—3. doi : 10.1016/j.cmi.2014.09.020. [PubMed : 25658551].
 - 51) Hedin K, Bieber L, Lindh M, Sundqvist M : The aetiology of pharyngotonsillitis in adolescents and adults - *Fusobacterium necrophorum* is commonly found. Clin Microbiol Infect 2015 ; 21 (3) : 263. e1—7. doi : 10.1016/j.cmi.2014.08.020. [PubMed : 25658556].

- 52) Centor RM, Atkinson TP, Ratliff AE, Xiao L, Crabb DM, Estrada CA, *et al* : The clinical presentation of *Fusobacterium*-positive and streptococcal-positive pharyngitis in a university health clinic : a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2015 ; 162 (4) : 241—7. doi : 10.7326/m14-1305. [PubMed : 25686164].
- 53) Zautner AE, Krause M, Stropahl G, Holtfreter S, Frickmann H, Maletzki C, *et al* : Intracellular persisting *Staphylococcus aureus* is the major pathogen in recurrent tonsillitis. *PLoS One* 2010 ; 5(3) : e9452. doi : 10.1371/journal.pone.0009452. [PubMed : 20209109].
- 54) Brook I, Gober AE : Increased recovery of *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* in association with group A beta-haemolytic streptococci in healthy children and those with pharyngo-tonsillitis. *J Med Microbiol* 2006 Aug ; 55 (Pt 8) : 989—92. [PubMed : 16849717].
- 55) Brook I : Treatment challenges of Group A beta-hemolytic Streptococcal pharyngo-tonsillitis. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2017 ; 21 (3) : 286—96. doi : 10.1055/s-0036-1584294. [PubMed : 28680500].
- 56) Hayakawa K, Nagashima M, Ohta K, Ohmagari N, Tayama N : *Fusobacterium necrophorum* subsp. *funduliforme* in Tonsils from Various Patient Populations in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2018 ; 71 (5) : 365—7. doi : 10.7883/yoken.JJID.2018.061. [PubMed : 29848842].
- 57) Hayakawa K, Nagashima M, Kanehisa E, Watanabe R, Kunimatsu J, Ohta K, *et al* : Real-time PCR investigation of the prevalence of *Fusobacterium necrophorum* in patients with pharyngitis in Japan. *J Infect Chemother* 2018 ; 24 (12) : 969—74. doi : 10.1016/j.jiac.2018.09.008. [PubMed : 30316745].
- 58) Brook I, Gober AE : Failure to eradicate streptococci and beta-lactamase producing bacteria. *Acta Paediatr* 2008 ; 97 (2) : 193—5. doi : 10.1111/j.1651-2227.2007.00610.x. [PubMed : 18254908].
- 59) Brook I : The role of beta-lactamase-producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. *Rev Infect Dis* 1984 ; 6 (5) : 601—7. [PubMed : 6390637].
- 60) 菊田英明, 柴田睦郎, 中田修二, 山中 樹, 坂田 宏, 小林邦彦 : 臨床的に典型的な A 群 β 溶血性レンサ球菌による咽頭・扁桃炎であるが迅速試験で陰性であった 32 例の咽頭培養細菌の検討. *小児感染免疫* 2011 ; 23 : 233—8.
- 61) McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE : Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *Jama* 2004 ; 291 (13) : 1587—95. doi : 10.1001/jama.291.13.1587. [PubMed : 15069046].
- 62) McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE : The validity of a sore throat score in family practice. *Cmaj* 2000 ; 163 (7) : 811—5. [PubMed : 11033707].
- 63) Fine AM, Nizet V, Mandl KD : Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med* 2012 ; 172 (11) : 847—52. doi : 10.1001/archinternmed.2012.950. [PubMed : 22566485].
- 64) McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE : A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Cmaj* 1998 ; 158 (1) : 75—83. [PubMed : 9475915].
- 65) Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K : The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981 ; 1 (3) : 239—46. doi : 10.1177/0272989x8100100304. [PubMed : 6763125].
- 66) Humair JP, Revaz SA, Bovier P, Stalder H : Management of acute pharyngitis in adults : reliability of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 (6) : 640—4. doi : 10.1001/archinte.166.6.640. [PubMed : 16567603].
- 67) 坂東伸幸, 後藤 孝, 吉崎智貴, 森合重誉, 野澤はやぶさ, 高原 幹, 他 : 成人の急性咽頭・扁桃炎における検出菌. *日耳鼻感染症研会誌* 2005 ; 23 : 132—7.
- 68) Suzumoto M, Hotomi M, Billal DS, Fujihara K, Harabuchi Y, Yamanaka N : A scoring system for management of acute pharyngo-tonsillitis in adults. *Auris Nasus Larynx* 2009 ; 36 (3) : 314—20. doi : 10.1016/j.anl.2008.07.001. [PubMed : 18774249].
- 69) Togawa A, Hotomi M, Tamura S, Yamanaka N : Clinical scoring system of acute pharyngotonsillitis. *Adv Otorhinolaryngol* 2011 ; 72 : 139—41. doi : 10.1159/000324771. [PubMed : 21865713].
- 70) Little P, Hobbs FD, Moore M, Mant D, Williamson I, McNulty C, *et al* : PRImary care Streptococcal

- Management (PRISM) study : *in vitro* study, diagnostic cohorts and a pragmatic adaptive randomised controlled trial with nested qualitative study and cost-effectiveness study. Health Technol Assess 2014 ; 18(6) : vii-xxv, 1—101. doi : 10.3310/hta18060. [PubMed : 24467988].
- 71) Little P, Hobbs FD, Moore M, Mant D, Williamson I, McNulty C, *et al* : Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats : randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). BMJ 2013 ; 347 : f5806. doi : 10.1136/bmj.f5806. [PubMed : 24114306].
 - 72) Centor RM, Samlowski R : Avoiding sore throat morbidity and mortality : when is it not “just a sore throat?”. Am Fam Physician 2011 ; 83 (1) : 26, 8. [PubMed : 21888123].
 - 73) Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA : Penicillin for acute sore throat : randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. BMJ 2000 ; 320 (7228) : 150—4. [PubMed : 10634735].
 - 74) van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, Thorning S, Christiaens T : Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev 2016 ; 9 : Cd004406. doi : 10.1002/14651858.CD004406.pub4. [PubMed : 27614728].
 - 75) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 : 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017. 東京 : 協和企画.
 - 76) Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA : Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; 15 (8) : Cd004872. doi : 10.1002/14651858.CD004872.pub3. [PubMed : 22895944].
 - 77) 清水博之, 齋藤美和子, 厚見 恵, 久保田千鳥, 森 雅亮 : A 群 β 溶連菌に対するペニシリン系とセフェム系抗菌薬の除菌率及び再発率. 日小児会誌 2013 ; 117 : 1569—73.
 - 78) Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, *et al* : Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A *Streptococcus*. Clin Microbiol Rev 2014 ; 27 (2) : 264—301. doi : 10.1128/cmr.00101-13. [PubMed : 24696436].
 - 79) Kaplan EL, Chhatwal GS, Rohde M : Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells : clinical and pathogenetic implications. Clin Infect Dis 2006 ; 43 (11) : 1398—406. doi : 10.1086/508773. [PubMed : 17083011].
 - 80) Casey JR, Pichichero ME : Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. Clin Infect Dis 2004 ; 38 (11) : 1526—34. doi : 10.1086/392496. [PubMed : 15156437].
 - 81) Sakata H : Comparative study of 5-day cefcapene-pivoxil and 10-day amoxicillin or cefcapene-pivoxil for treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. J Infect Chemother 2008 ; 14 (3) : 208—12. doi : 10.1007/s10156-008-0597-0. [PubMed : 18574656].
 - 82) Ozaki T, Nishimura N, Suzuki M, Narita A, Watanabe N, Ahn J, *et al* : Five-day oral cefditoren pivoxil versus 10-day oral amoxicillin for pediatric group A streptococcal pharyngotonsillitis. J Infect Chemother 2008 ; 14 (3) : 213—8. doi : 10.1007/s10156-008-0602-7. [PubMed : 18574657].
 - 83) 田島 剛, 輪島丈則, 小山 哲, 岩田 敏, 生方公子 : A 群溶血性レンサ球菌による咽頭・扁桃炎の多施設解析 : 起因菌の特徴と経口 β -ラクタム系薬の治療効果. 小児感染免疫 2014 ; 26 : 31—40.
 - 84) Braman SS : Chronic cough due to acute bronchitis : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006 ; 129 (1 Suppl) : 95S—103S.
 - 85) 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 (6) : 521—9.
 - 86) Wenzel RP, Fowler AA, 3rd : Clinical practice. Acute bronchitis. N Engl J Med 2006 ; 355 (20) : 2125—30.
 - 87) 厚生労働省 : 平成 26 年 (2014) 患者調査の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/toukei.pdf>
 - 88) Yamasaki A, Hanaki K, Tomita K, Watanabe M, Hasagawa Y, Okazaki R, *et al* : Cough and asthma diagnosis : physicians' diagnosis and treatment of patients complaining of acute, subacute and chronic cough in rural areas of Japan. Int J Gen Med 2010 ; 3 : 101—7.

- 89) Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG : Adults hospitalised with acute respiratory illness rarely have detectable bacteria in the absence of COPD or pneumonia ; viral infection predominates in a large prospective UK sample. *J Infect* 2014 ; 69 (5) : 507—15.
- 90) Creer DD, Dilworth JP, Gillespie SH, Johnston AR, Johnston SL, Ling C, *et al* : Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care. *Thorax* 2006 ; 61 (1) : 75—9.
- 91) Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, Walsh EE : Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J Infect Dis* 2003 ; 187 (5) : 785—90.
- 92) 日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン第2版作成委員会：咳嗽に関するガイドライン第2版. 東京：日本呼吸器学会；2012.
- 93) MacKay DN : Treatment of acute bronchitis in adults without underlying lung disease. *Journal of general internal medicine* 1996 ; 11 (9) : 557—62.
- 94) Hui DS, Ip M, Ling T, Chang SC, Liao CH, Yoo CG, Kim DK, *et al* : A multicentre surveillance study on the characteristics, bacterial aetiologies and in vitro antibiotic susceptibilities in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respirology* 2011 ; 16 (3) : 532—9.
- 95) Sethi S, Murphy TF : Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359 (22) : 2355—65.
- 96) 日本感染症学会/日本化学療法学会感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会呼吸器感染症 WG：呼吸器感染症治療ガイドライン. 東京 2014, 160p.
- 97) Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA : Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 6 : CD000245.
- 98) 日本呼吸器学会咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019 作成委員会：咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019. 東京：日本呼吸器学会；2019.
- 99) 日本結核病学会：結核診療ガイド. 東京：南江堂；2018.
- 100) 日本感染症学会/日本化学療法学会感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会：JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019 —呼吸器感染症— 2019, in press.
- 101) Klekotka RB, Mizgala E, Krol W : The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes. *Pneumonol Alergol Pol* 2015 ; 83 (5) : 401—8.
- 102) Naqvi SB, Collins AJ : Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006 ; 13 (3) : 199—204.
- 103) Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, *et al* : Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin Microbiol Infect* 2011 ; 17 (Suppl 6) : E1—59.
- 104) Siniorakis EE, Arapi SM, Panta SG, Pyrgakis VN, Ntanos IT, Limberi SJ : Emergency department triage of acute heart failure triggered by pneumonia : when an intensive care unit is needed? *Int J Cardiol* 2016 ; 220 : 479—82.
- 105) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第5版作成委員会：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第5版 2018. 東京：日本呼吸器学会；2018.
- 106) Little P, Stuart B, Smith S, Thompson MJ, Knox K, van den Bruel A, *et al* : Antibiotic prescription strategies and adverse outcome for uncomplicated lower respiratory tract infections : prospective cough complication cohort (3C) study. *BMJ* 2017 ; 357 : j2148.

利益相反自己申告：

石和田稔彦は大正富山医薬品株式会社，ジャパンワクチン株式会社，ファイザー株式会社より講演料を受けている。

石和田稔彦は MSD 株式会社，ファイザー株式会社より産学共同研究費を受けている。

伊藤真人は大正富山医薬品株式会社より講演料を受けている。

柳原克紀は，第一三共株式会社，ファイザー株式会社，MSD 株式会社，大正富山医薬品株式会社，日本ベクトン・ディッキンソン株式会社，アステラス製薬株式会社，バイオメリュー・ジャパン株式会社より講演料を受けている。

令和元年9月20日

る。

柳原克紀は、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、塩野義製薬株式会社、杏林製薬株式会社より研究費を受けている。

柳原克紀は、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、MSD 株式会社、富山化学工業株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社より奨学（奨励）寄付金を受けている。

保富宗城は、大正富山医薬品株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社より講演料を受けている。

保富宗城は、大正富山医薬品株式会社、アステラス製薬株式会社、小野薬品工業株式会社より奨学（奨励）寄付金を受けている。

大石智洋，賀来敬仁，笠原敬，小宮幸作，進藤有一郎，林 達哉，平岡政信は申告すべきものなし。