

2. 高齢者における抗菌薬の考え方, 使い方 経口薬編

大野 博司

要約 高齢者（在宅, 介護施設入所）での経口抗菌薬について臨床データは限られているが, キノロン系経口抗菌薬については尿路感染症, 肺炎, 皮膚軟部組織感染症においては静注薬と少なくとも同等の結果が報告されている. ここではキノロン系経口抗菌薬も含め, 高齢者の感染症—とくに頻度の高い下気道感染症（肺炎, 誤嚥性肺炎, COPD急性増悪）, 尿路感染症, 皮膚軟部組織感染症—で経口抗菌薬を上手に使いこなすためにはどうしたらよいか考えてみたい.

Key words : 高齢者, 経口抗菌薬, 肺炎, 尿路感染症, 皮膚軟部組織感染症

（日老医誌 2011; 48: 451-456）

高齢者も含めた臨床感染症を考える上で最も重要なアプローチは, ①患者の訴え・身体所見から感染臓器を決定し(このときに鑑別診断として感染症だったらなにか, 感染症以外の「非感染症疾患」ではなにが考えられるのかを意識する), ②その感染臓器で問題となる起因微生物をリストアップし, ③それに対して内服で十分に効果がある抗菌薬を処方する, という流れを大切にしたい.

高齢者で頻度の高い感染症と起因微生物を常にリストアップできるようにしたい(表1).

内服抗菌薬には多数種類があつてどれを使ってよいか悩むという相談をよく受けるが, 高齢者の感染症も含め, 私自身外来診療(一般内科, 救急含む)において, 以下の5系統たったの6種類でほとんどの外来感染症診療を行っている.

-
- ペニシリン系:
アモキシシリン
アモキシシリン・クラバン酸
 - セフェム系(1世代):
セファレキシン, (セファドロキシル)
 - 薬酸代謝拮抗薬:
トリメトプリム・スルファメトキサゾール
 - テトラサイクリン系:
ドキシサイクリン, (ミノサイクリン)
 - ニューキノロン系:
レボフロキサシン
-

※1世代セフェムのセファドロキシルは2011年に国内で製造中止となった

※ミノサイクリンとドキシサイクリンは抗菌スペクトラムがほぼ等しい. しかし肺炎球菌への活性はドキシサイクリンのほうが良好

抗菌薬選択のポイントは, ①量より質(つまり, たくさん抗菌薬を中途半端に使うことより, 1)必要最小限の抗菌薬を, 2)十分な理解をもって, 3)自信をもって処方できること), ②新しさより実績(新たに発売された抗菌薬よりも以前からあり十分な使用経験に耐えてきた抗菌薬をまずは選ぶ), ③想定する感染臓器に届くか(とくに中枢神経系や前立腺, 眼球には注意), ④効果が変わらないならば可能な限り安い抗菌薬を選ぶ, ⑤患者, 医師・ナースへの優しさがある(=副作用が少ない, 薬物相互作用が少ない, 投与回数が少ない)抗菌薬を選ぶ, ことだと考えている.

その上で, 経口抗菌薬ならではの重要な点は, ①投与回数(投与回数ができるだけ少ないものを選ぶ), ②バイオアベイラビリティ(静注抗菌活性と比較してどの程度効果があるか), ③他の内服薬との相互作用, ④さらなる患者への優しさ(外来フォローのため予測可能でかつ限りなく副作用が少ない抗菌薬), に注意する必要がある.

これらのうちとくにバイオアベイラビリティが内服抗菌薬をうまく使いこなせるかどうかのキーだと考えている. 表2にバイオアベイラビリティが良好な経口抗菌薬を示す.

その一方で, 現在国内の外来診療で汎用されている広

表1 高齢者でよくある感染症とその起因微生物

感染症	頻度が高い起因微生物
肺炎	肺炎球菌, インフルエンザ桿菌, モラキセラ, レジオネラ, 肺炎クラミドフィラ, ウイルス
誤嚥性肺炎	口腔内嫌気性連鎖球菌
COPD*急性増悪	肺炎球菌, インフルエンザ桿菌, モラキセラ, ウイルス
尿路感染症	大腸菌, クレブシエラなど腸内細菌科, 腸球菌
皮膚軟部組織感染症(丹毒・蜂窩織炎)	黄色ブドウ球菌, A群連鎖球菌
皮膚軟部組織感染症(褥瘡, 血流不全, 糖尿病性足病変に伴う)	黄色ブドウ球菌, A/B/G群連鎖球菌, 大腸菌など腸内細菌科, 嫌気性菌

*COPD: chronic obstructive pulmonary disease 慢性閉塞性肺疾患

表2 バイオアベイラビリティが良好な経口抗菌薬

経口抗菌薬	バイオアベイラビリティ
ペニシリン系:アモキシシリン	90%
セフェム系:セファドロキシル, セファレキシン	90~99%
ニューキノロン系:レボフロキサシン, モキシフロキサシン	90~99%
テトラサイクリン系:ドキシサイクリン, ミノサイクリン	93~95%
ニトロイミダゾール系:メトロニダゾール	100%
薬酸代謝拮抗薬:ST合剤	98%
リンコサミド系:クリンダマイシン	90%
オキサゾリジノン系:リネゾリド	100%

(文献⁵⁾)

表3 使いこなしてほしい経口抗菌薬(1)

	アモキシシリン (サワシリン [®])	アモキシシリン・クラブラン酸 (オーグメンチン [®])	セファレキシン* (ケフレックス [®])
規格	250 mg/1 Cap	250 mg・125 mg/1 Tab	250 mg/1 Cap
Bioavailability	90%	90%/60%	99%
効かせるための標準量	500~1,000 mg×3	500 mg/125 mg×3 ないし 875 mg/125 mg×2	500~1,000 mg×4
有効菌種	グラム陽性菌(連鎖球菌(肺炎球菌含む), 腸球菌) グラム陰性菌(大腸菌, インフルエンザ桿菌)	グラム陽性菌(連鎖球菌(肺炎球菌含む), 腸球菌, 黄色ブドウ球菌) グラム陰性菌(大腸菌, クレブシエラ, プロテウス, インフルエンザ桿菌, モラキセラ) 嫌気性菌(口腔内, バクテロイデス)	グラム陽性菌(連鎖球菌(肺炎球菌含む), 黄色ブドウ球菌) グラム陰性菌(大腸菌, クレブシエラ, プロテウス)
使うべき感染症	①気管支肺炎, 気管支炎:◎, ②尿路感染症:○, ③急性副鼻腔炎:◎, ④急性中耳炎:◎, ⑤皮膚軟部組織感染症:◎, ⑥急性咽頭炎:◎	①気管支肺炎:◎, ②尿路感染症:◎, ③急性副鼻腔炎:◎, ④急性中耳炎:◎, ⑤急性咽頭炎:◎, ⑥皮膚軟部組織感染症:◎, ⑦動物咬傷:◎, ⑧腹腔内感染症:◎, ⑨キノロンと組み合わせて Febrile neutropenia	①急性咽頭炎:◎, ②皮膚軟部組織感染症:◎, ③尿路感染症:◎, (④創傷処置後予防内服)
副作用	頻繁一皮疹 ときどき一下痢, 偽膜性腸炎, 過敏反応	頻繁一皮疹 ときどき一下痢, 偽膜性腸炎, 過敏反応, 肝機能障害	ときどき一下痢, 偽膜性腸炎, 過敏反応
コメント	・上気道・下気道の治療薬としてはスタンダード	・静注ペニシリン・βラクタマーゼ阻害薬合剤(アンピシリン・スルバクタム)内服のイメージ ・世界標準量で用いるために, アモキシシリン 250 mg にアモキシシリン・クラブラン酸 250 mg/125 mg を加えて処方することが多い	・口腔内, 気道内への移行性良好 ・セファゾリン(静注1世代セフェム)内服のイメージ

◎:第一選択, ○:選択可能, △:選択すべきではない

*セファレキシン(ケフレックス[®])と同等の効果があり, かつ投与回数が2回/日で済んでいたセファドロキシル(ドルセファン[®])は残念ながら2011年製造中止となった.

表3 使いこなしてほしい経口抗菌薬 (2)

	トリメトプリム・スルファメトキサゾール (バクタ®)	ドキシサイクリン (ビブラマイシン®)	レボフロキサシン (クラビット®)
規格	80・400 mg/1 T	100 mg/1 T	500 mg/1 T
Bioavailability	98%	93%	99%
効かせるための標準量	2 T×2	200 mg×2を3日間, その後100 mg×2 ⁶⁾ ※ローディングすることが大事	500～750 mg×1
有効菌種	グラム陽性菌 (ブドウ球菌, 肺炎球菌, リステリア, ノカルジア) グラム陰性菌 (大腸菌, インフルエンザ桿菌, モラキセラ) その他 (レジオネラ, ニューモシスチス)	グラム陽性菌 (ブドウ球菌, 肺炎球菌 (他のレンサ球菌は無効)) グラム陰性菌 (インフルエンザ桿菌, モラキセラ, 炭疽, Q熱) 嫌気性菌 (口腔内連鎖球菌) その他 (クラミジア, マイコプラズマ, レジオネラ, リケッチア, マラリア)	グラム陽性菌 (連鎖球菌 (肺炎球菌含む), ブドウ球菌) グラム陰性菌 (大腸菌, クレブシエラ, プロテウス, インフルエンザ桿菌, モラキセラ, 緑膿菌) その他 (マイコプラズマ, クラミジア, レジオネラ)
使うべき感染症	①ニューモシスチス肺炎:◎, ②前立腺炎:◎, ③尿路感染症 (膀胱炎, 腎盂腎炎):◎, ④副鼻腔炎:○, ⑤急性下痢症, 旅行者下痢症:○, ⑥肺炎・COPD急性増悪:○, ⑦CA-MRSA感染:○, ⑧ノカルジア症:◎, ⑨トキソプラズマ:○, ⑩腹腔内感染症 (憩室炎, 虫垂炎):メトロニダゾールと組み合わせて	①市中肺炎:◎, ②COPD急性増悪:◎, ③骨盤内感染 (子宮内膜炎, PID):◎, ④CA-MRSA感染:○, ⑤クラミジア感染:◎, ⑥Q熱, オーム病, 炭疽:◎, ⑦リケッチア感染:◎, ⑧動物咬傷:○	①市中肺炎:◎, ②膀胱炎, 腎盂腎炎:◎, ③前立腺炎:◎, ④尿道炎・子宮頸管炎 (淋菌・クラミジア):○～△, ⑤胃腸炎—とくに旅行者下痢症:◎, ⑥骨・関節感染:○, ⑦オーグメンチン (+サワシリン) を組み合わせて Febrile neutropenia
副作用	頻繁一皮疹 ときどき一発熱, 嘔気・嘔吐, 下痢, 光線過敏症, 肝機能障害, 高カリウム血症, 骨髄抑制 稀一Stevens-Johnson症候群, TEN	頻繁一歯肉着色 (とくに8歳以下の小児) ときどき一食道炎, 肝炎, 消化器症状 (嘔気・嘔吐, 腹痛), 光線過敏症	ときどき一嘔気・嘔吐, 下痢, 倦怠感, 不眠, めまい感, QT延長 稀一過敏反応, 光線過敏症, 肝機能障害, 腱断裂, 痙攣
コメント	・薬物相互作用:ワーファリン—PT-INR上昇, フェニトイン↑, サイクロスポリン↓ ・レンサ球菌, 腸球菌には無効 ・炎症のない組織・中枢神経系への移行性良好	・妊婦・小児への投与は控える ・肺炎球菌への活性:ドキシサイクリン>ミノサイクリン ・食道炎のリスクを下げるためにコップ1杯の水で内服. 場合によっては食事と一緒に内服	・妊婦・小児への投与は控える ・キノロン耐性淋菌が増えており, 性行為感染症への投与は注意が必要. ・制酸剤・下剤併用するときは2, 3時間投与間隔をあける ・結核にも効果があるため, 結核が疑われる下気道感染症に使用するには注意が必要

◎:第一選択, ○:選択可能, △:選択すべきではない

域セフェム系抗菌薬 (2, 3世代) はバイオアベイラビリティが低く, スタディとして経口1世代セフェムと同等程度の効果しかないことからここではとりあげない。

最低限使いこなしてほしい6つの経口抗菌薬について表3にまとめる。抗菌薬処方原則として, “十分な投与量” を “適切な投与間隔” で “十分な期間” 投与することが重要であるが, 表3の中でもとくに投与量については注意を払ってほしい。また高齢者でよく遭遇する感染症治療に使用する経口抗菌薬を表4で示す。

①アモキシシリン

広域スペクトラムではないが, 肺炎球菌および連鎖球菌, 腸球菌への活性は十分であり, 感受性があれば大腸菌にも効果がある。上気道炎 (副鼻腔炎, 中耳炎, 咽頭

炎) および軽症の下気道感染症 (肺炎, COPD急性増悪) に使用される。優れたバイオアベイラビリティがある。

②アモキシシリン・クラブラン酸

アモキシシリンにβラクタマーゼ阻害薬のクラブラン酸が合剤となり, 広域スペクトラムの抗菌薬となっており, 黄色ブドウ球菌, 大部分の市中感染で問題となるグラム陰性菌 (大腸菌, クレブシエラ, インフルエンザ桿菌, モラキセラ), 嫌気性菌に効果がある。そのため, 下気道感染症 (肺炎, COPD急性増悪, 誤嚥性肺炎), 尿路感染症, 皮膚軟部組織感染症の選択肢となる。

③セファレキシン

1世代セフェムで広域スペクトラムではないが, 経口

表4 高齢者でよくある感染症と選択すべき経口抗菌薬

感染症	第1選択	第2選択
肺炎	ドキシサイクリン, レボフロキサシン, モキシフロキサシン	アモキシシリンに適宜アドバンスト・マクロライド併用, アモキシシリン・クラブラン酸
誤嚥性肺炎	アモキシシリン・クラブラン酸, モキシフロキサシン	クリンダマイシン
COPD急性増悪	アモキシシリン, ST合剤, ドキシサイクリン	アモキシシリン・クラブラン酸, レボフロキサシン
尿路感染症	レボフロキサシン	ST合剤, アモキシシリン, アモキシシリン・クラブラン酸, セファレキシン
皮膚軟部組織感染症 (丹毒・蜂窩織炎)	セファレキシン	アモキシシリン, アモキシシリン・クラブラン酸
皮膚軟部組織感染症 (血流不全, 糖尿病性足病変に伴う)	アモキシシリン・クラブラン酸	レボフロキサシンないしST合剤にクリンダマイシン併用

※経口抗菌薬治療を開始して48～72時間程度で効果判定を行い、効果が認められない場合、入院の上、点滴静注抗菌薬治療を考慮する

表5 経口抗菌薬による肺炎の治療

国内・国外のガイドラインにみる処方例：
—アジスロマイシン 500 mg×1 初日, その後 250 mg×1 を 4 日
—レボフロキサシン 500 mg×1 かモキシフロキサシン 400 mg×1 5～7日
肺炎球菌への活性を十分意識した処方例：
—アモキシシリン 750～1,000 mg×3 5～7日に上記アジスロマイシン
非定型をカバーしない処方例：
—アモキシシリン 750～1,000 mg×3 5～7日
結核をマスクせずに定型+非定型カバーの処方例：
—ドキシサイクリン 200 mg×2 3日, その後 100 mg×2 2～5日
※マクロライドは常に肺炎球菌耐性が問題ないか, そしてニューキノロンは常に結核をマスクしていないだろうかと考える

表6 経口抗菌薬の注意すべき薬物相互作用

他の内服薬との相互作用	なにが起こるか？
ニューキノロンとNSAIDs	痙攣誘発
ニューキノロンと制酸剤・下剤 (Mg, Ca, Al)	吸収の著明な低下
ニューキノロンとプロトンポンプ阻害薬	偽膜性腸炎発生率↑
ニューキノロンとIa, III群抗不整脈薬	QTc延長, Torsades pointes
アモキシシリンとアロプリノール	皮疹
マクロライド (アジスロマイシン以外) とテオフィリン	痙攣誘発
リファンピシンと経口避妊薬ピル	避妊の失敗

表7

	Ccr>80	Ccr50～80	Ccr10～50	Ccr<10
アモキシシリン	500 mg×3	250～500 mg×2	250～500 mg×1～2	250～500 mg×1
アモキシシリン・クラブラン酸	500/125 mg×3	500/125 mg×2	500/125 mg×1	250/125 mg×1
セファレキシン	500 mg×4	500 mg×4	250 mg×3	250 mg×2
ST合剤	2 T×2	2 T×2	1 T×2	使用不可
ドキシサイクリン	100 mg×2	同量	同量	同量
レボフロキサシン	500～750 mg×1	500～750 mg×1	250 mg×1	250 mg×1, 48時間ごと

(文献⁷⁾)

表 8

クレアチニンクリアランス推定値
$\text{Ccr (ml/min)} = \frac{\{(140 - (\text{年齢})) \times (\text{理想体重})\}}{72 \times (\text{血清クレアチニン値 (mg/dl)})}$
※女性なら上の式に×0.85

セフェムでは優れたバイオアベイラビリティがある。黄色ブドウ球菌、連鎖球菌に活性があり丹毒・蜂窩織炎といった単純性の皮膚軟部組織感染症の第一選択薬。投与回数が多いため、アドヒアランス維持が困難かもしれない。同等の効果があり、1日2回投与でよい1世代セフェムのセファドロキシルは2011年に製造中止となった。

④ ST 合剤

嫌気性菌に活性がないが市中感染で問題となるグラム陰性菌（大腸菌、クレブシエラ、インフルエンザ桿菌、モラキセラ）に活性があり、グラム陽性菌も肺炎球菌および黄色ブドウ球菌にも効果がある。そのため、尿路感染症および下気道感染症に適応がある。連鎖球菌と嫌気性菌に活性がないため、複雑性皮膚軟部組織感染症（血流不全や糖尿病性足病変）ではクリンダマイシンを併用して治療を行う。

⑤ ドキシサイクリン

テトラサイクリン系のドキシサイクリンもバイオアベイラビリティが優れており、グラム陽性菌の肺炎球菌とブドウ球菌、グラム陰性菌ならインフルエンザ桿菌とモラキセラ、その他でレジオネラ、肺炎クラミドフィラに効果があり、市中肺炎およびCOPD急性増悪の治療に用いることができる。有効に使用するために最初の3日間倍量でローディングすることが必須である。後述するニューキノロンとは異なり、結核に効果がないため、結核をマスクせずに高齢者の市中肺炎を経口抗菌薬で行う場合に使用する（表5）。

⑥ レボフロキサシン

ニューキノロンは多種類使用可能であるが、どれか1つならレボフロキサシンをあげたい。グラム陰性菌（大腸菌、クレブシエラ、インフルエンザ桿菌、モラキセラ）、その他（レジオネラ、肺炎クラミドフィラ）、そしてレスピラトリーキノロンのためグラム陽性菌の肺炎球菌に感受性がある。高齢者ならではの欠点としては副作用（消化器症状、中枢神経系）が強く出やすいこと、QTc延長を含めた薬物相互作用の問題、稀ながらアキレス腱断裂があること、そして日本の高齢者感染症で重要な位置を占める結核に部分的に効果があることがあげられる。経口抗菌薬の注意すべき薬物相互作用は表6を参照。

腎機能低下時の投与量

上記6種類の抗菌薬の腎機能低下時の投与量は表7を参照。初期投与量は通常量を用いた上で、クレアチニンクリアランス値に応じて調整する。しかし、高齢者で80歳ならば40歳の健常者の3分の1程度の糸球体ろ過量になるため、クレアチニンクリアランスの計算式は表8を参照して適宜調整する。

引用文献

- 1) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, 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 (S2): S27-S72.
- 2) Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al.: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2005; 41: 1373-1406.
- 3) Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, et al.: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1999; 29: 745-758.
- 4) 大野博司：感染症入門レクチャーノート, 医学書院.
- 5) Cunha BA: Antibiotic essentials. Royal Oak, MI: Physicians Press, 2009.
- 6) Cunha BA: Doxycycline for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 37: 870.
- 7) David N, Gilbert RC, Moellering GM, et al.: The Sanford guide to antimicrobial therapy. 38th ed. Vienna, VA: Antimicrobial Therapy; 2008.

理解を深める問題

問題1. 以下の抗菌薬のうちバイオアベイラビリティが極端に低いものはどれか.

- a アモキシシリン
- b ドキシサイクリン
- c ST 合剤
- d セフジニル
- e リネゾリド

問題2. 経口抗菌薬について間違っているものはどれか.

- a 効果を期待するために、バイオアベイラビリティが高い経口抗菌薬を選択する.
- b 新たに発売された抗菌薬よりも以前からあり十分な使用経験に耐えてきた抗菌薬で、さらに効果が変わらないならば可能な限り安い抗菌薬を選ぶ.
- c COPD急性増悪の軽症患者にステロイドに加えて、アモキシシリンを処方する.
- d ドキシサイクリンは結核に効かないため、結核も鑑別が必要な市中肺炎に処方してよい.
- e レボフロキサシンは結核に効かないため、結核も鑑別が必要な市中肺炎に処方してよい.

問題3. 経口抗菌薬の薬物相互作用で正しくないものはどれか.

- a アモキシシリンとアロプリノールで皮疹の出現
- b レボフロキサシンと下剤・制酸剤(マグネシウム, アルミニウム, カルシウム)で吸収が亢進
- c レボフロキサシンとIa, III群抗不整脈薬でQTc延長
- d マクロライド(アジスロマイシン以外)とテオフィリンでテオフィリン血中濃度上昇
- e レボフロキサシンとプロトンポンプ阻害薬で偽膜性腸炎の頻度上昇

問題4. 経口抗菌薬の抗菌スペクトラムからエンピリックの治療として最適でない組み合わせはどれか.

- a 誤嚥性肺炎—アモキシシリン・クラバン酸
- b 尿路感染症—ST合剤
- c 尿路感染症—レボフロキサシン
- d 糖尿病性足病変—アモキシシリン
- e 蜂窩織炎—セファレキシシン