

サンフォード感染症治療ガイドを 使いこなす

監修

東京女子医科大学感染対策部感染症科教授

戸塚 恭一

「サンフォード感染症治療ガイド」は、欧米の感染症治療の最先端情報を集成し、1969年の刊行以来、“感染症治療のバイブル”として全世界の臨床家に愛用されてきた。

一方、わが国においては、疾病構造や治療薬の違いから、その真価を十分には理解されていない可能性がある。

若手医師に「サンフォード感染症治療ガイド」を十分に活用してもらうため、日本語版監修者ほか、感染症治療に関わる医師たちに、その活用法を聞いた。

●目 次

サンフォード感染症治療ガイドの意義	3
東京女子医科大学感染対策部 感染症科 戸塚 恭一	
サンフォード感染症治療ガイドの特徴と日本語版の工夫	4
神戸大学大学院医学系研究科 プライマリ・ケア医学 橋本 正良	
サンフォード感染症治療ガイドの使い方	
1. 肺 炎	6
川崎医科大学 総合内科学1 宮下 修行	
2. 細菌性髄膜炎	9
京都大学附属病院 感染制御部 高倉 俊二	
3. 非結核性抗酸菌症	11
公益財団法人結核予防会複十字病院 臨床研究アドバイザー 倉島 篤行	
4. 日和見感染症・真菌感染症	13
千葉大学真菌医学研究センター真菌症研究部門 臨床感染症分野 亀井 克彦	
サンフォード感染症治療ガイドへの期待	16
長崎大学病院 病院長 河野 茂	

サンフォード感染症治療ガイドの意義

戸塚 恭一

東京女子医科大学感染対策部 感染症科

●これからも注目される感染症

現在、治療法が進歩し、HIV感染症をもちながら天寿を全うすることも可能となった。また、天然痘が撲滅されてから久しいが、いまだ感染症の征圧は課題である。マスコミにも、新興感染症、再興感染症、輸入感染症といった用語が頻繁に登場する。厳密に言えば、そうした問題は新型インフルエンザなどのウイルス性疾患に関わることが多く、その予防・対策が中心である。一般の人々のあいだでは治療より予防法や対策などが重要視されているということになるが、医療従事者のあいだでは治療の成功を左右する耐性菌の出現が世界的な問題である。新たな抗菌薬の創出が滞っている今、抗菌薬の開発などを国家レベルでとりかかるとべき時期にきているように思う。

わが国に限っていえば、世界で多く使用されている薬剤が使えないこともあり、これまで問題とされてきた薬剤承認のタイムラグがいまだ是正されたとはいえない現状がある。その承認にあたっては、人種差・個人差などの相違に十分に留意すべきであるが、交通機関の発達により世界各国に短時間で移動可能な状況では、一国の感染症が容易に世界に拡大していく。そういった意味で、わが国においても、感染症治療のグローバルスタンダードを意識することには意義がある。

●「サンフォード感染症治療ガイド」の推奨はグローバルスタンダード

1969年に米国で初版が発行された「サンフォード感染症治療ガイド」は、まさしくグローバルスタンダードである。Jay P. Sanfordが若手医師のために執筆したサンフォードガイドは、欧米で確立しつつあった感染症学、治療学の基本を踏まえ、『熱病』という文字が象徴するように、熱帯地域など、世界でみられる感染症についてその治療法を言及している。それ以降、毎年改訂されることにより、新しいエビデンスを取り込んで、ベッドサイドで参照するガイドとして磨かれてきた。つまり、このガイド一冊で、種々の病原体、感染によって生じる病態・疾患などについて、治療法やその際の留意点、エビデンスを容易に知ることができる。

日本語版は2001年に発行され、順調に版を重ねている。わが国の薬物治療においては、種類、承認用量、そして耐性菌の出現状況などが、欧米とは異なっている。そのため、サンフォードガイドをそのまま日本に流用することができない部分もある。だが、感染症治療の基本や考え方は十分に参考になる。また、世界の動向も把握できよう。

日常診療に忙殺される一般臨床医が、最新のエビデンスを自身で調べることは不可能に近い。わが国の状況を踏まえたうえで、このサンフォードガイドを頻繁に参照し、日常診療に役立てていただきたい。

サンフォード感染症治療ガイドの特徴と日本語版の工夫

橋本正良

神戸大学大学院医学系研究科 プライマリ・ケア医学

●「サンフォード感染症治療ガイドー熱病」との出会い

1987年秋、研修医だった私は通訳として防衛医科大学校 高谷治教授の米軍医療施設見学に同行する機会を得た。その旅程には米国軍保健大学(The Uniformed Services University of the Health Sciences: USUHS)学長の Jay Philip Sanford 博士(1928 ~ 1996) 訪問も含まれていた。高谷教授と Sanford 博士の会談が終わると、帰り際に Sanford 博士は私の肩をたたかれ、「通訳のお礼」として表紙に『熱病』という文字がデザインされた小さな本をわたされた。博士自身がまとめられた感染症治療のハンドブックで、しかも表紙をめくると博士の署名入りだった。これが私の「The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy - 熱病」との最初の出合いである。

その3年後、臨床医学研修のため渡米した私は、同僚たちが皆この「熱病」を携帯し、抗菌薬の選択や用量について常に参照しているのを知って驚いた。なぜその薬剤を選択するのかと問うと、「Sanford says……」という答えが返ってくる。まさに「感染症治療のバイブル」だというのだ。それ以来、私自身も診療衣のポケットに「熱病」を入れて愛用するようになったし、帰国後も今日に至るまで自身の診療に後進の指導に役立てている。

●「サンフォード感染症治療ガイド」の記述

感染症治療は、時間との戦いである。感染症が考えられる場合には、まず「どの臓器の感染か?」、「病原微生物として何が最も考えられる

か?」、「細菌か? ウイルスか? 真菌か?」、「起炎菌は確認できたか?」、「患者の状態は?(合併症は? 治療歴は?)」、「候補となる有効な抗菌薬は?」等々、一連の間に素早く答えを出し、あるいは問を投げかけつつ経験的治療を開始しなければならないことも多い。抗菌薬の使用は複雑であり、それに関連する因子をまとめれば表1のようになる。

これに対して「サンフォードガイド」なら、推定すべき起炎菌は何か、それに対して有効な薬剤はどれか、使用量と副作用はどうか、どれだけの期間治療すべきなのか、を明確に答えてくれる。さらに、腎不全患者や妊婦への注意、投与調節、薬物間相互作用は別表としてまとめられている。これらの根拠となる元データが明記され、編集者たちは、製薬企業と独立した情報網をもって全体をとりまとめているのである(「日本語版サンフォード感染症治療ガイド」の「編集ノート」参照)。

●日本語版の編集と工夫

2000年にライフサイエンス出版株式会社から感染症関連の企画について相談を受けたとき、迷うことなく「サンフォードガイド」の日本語版出版を提案した。原書出版社(Antimicrobial Therapy, Inc.)との著作権交渉も済み、翻訳作業を開始したが、編集にあたっては日本語版として独自の工夫(表2)も必要となった。

「サンフォードガイド」は全体がアルファベット順に構成されている。主な細菌感染に対する治療推奨をまとめた一覧表は、Abdomen

表1 抗菌薬使用が複雑になる理由

- ・薬自体の抗菌力, 化学構造や化学的知識
- ・吸収・排泄, 臓器特異性など体内薬物動態
- ・細菌に対する微生物学的知識
- ・宿主要因
- ・人体に対する細菌の病理学的理解
- ・各病態の起炎菌頻度などの疫学情報の多寡
- ・他薬剤への影響や副作用
- ・薬物効果判定の臨床的困難さ
- ・親切的なMRの執拗な勧め
- ・その他

(腹部), Bone(骨), Breast(乳房), CNS(中枢神経) ……という順になっている。これをそのまま訳して並べただけでは, なぜこの順序になっているのかがわかりにくい。そこで目次や各ページの見出しには, 当該臓器の英文を最初に記載することとした。

薬剤についても, わが国においてどの薬剤が入手可能か一目でわかるようにしたいと考えた。そこでわが国で発売されている薬剤については, 抗菌薬(抗結核薬を含む)は日本化学療法学会制定の略語を用い, その他の薬剤(抗真菌薬, 駆虫薬, 抗ウイルス薬)はカタカナ表記とし, 発売されていない薬剤はすべて英文表記とした。また, 特定の剤形が発売されていない場合は, そのつど注記した。たとえばドキシサイクリンはわが国では経口しかなく, 静注が推奨されている場合には「DOXY静注[†]」([†]: 日本にない剤形)とした。さらに, 原書で用いられてい

表2 日本語版における主な工夫

- ・一覧表はABC順であるので, 目次や各ページの冒頭に当該臓器の英文を記載。
- ・日本で入手可能な抗菌薬(抗結核薬を含む)は日本化学療法学会制定の略語を用いた。
- ・日本で入手可能な薬剤(抗真菌薬, 駆虫薬, 抗ウイルス薬)はカタカナ表記とした。
- ・発売されていない薬剤はすべて英文表記とした。
- ・特定の剤形が発売されていない場合, そのつど注記した。
Ex.DOXY静注[†]([†]: 日本にない剤形)
- ・原書で用いられている独自の略語もよりわかりやすいように見直した。
- ・索引も構成しなおした。

る多くの独自の略語もよりわかりやすいように見直し, 索引も構成しなおした。

こうして2001年の春, 「日本語版サンフォード感染症治療ガイド」の第1版が世に出た。幸いなことに多くの読者に歓迎され, 現在(2012年)まで毎年改訂版を出版している。

● 今後への期待

「サンフォードガイド」はハンディな感染症治療ガイドとしてすぐれたものだが, わが国で使用する場合に問題がないわけではない。記載されているのは米国での適応と処方であり, 耐性菌の状況も異なる。個々の疾患について, 「サンフォードガイド」をどう使っていけばよいかという点については, 専門の先生方に論じていただくことになっているので, そちらをご参照いただきたい。

サンフォード感染症治療ガイドの使い方

1 肺炎

宮下 修行

川崎医科大学 総合内科学 1

●日本で進む病原微生物の薬剤耐性化

「サンフォード感染症治療ガイド」は日本でも臨床医に広く用いられている。その推奨は「世界の標準的治療」といえるが、日本の状況を踏まえて参照すべきところもある。

日本では、市中肺炎の主な病原微生物として、*Streptococcus pneumoniae*(肺炎球菌)および*Mycoplasma pneumoniae*(肺炎マイコプラズマ)を念頭に置かなければならない。これらの薬剤耐性率は、日本と欧米とで大きく異なっている。たとえば肺炎球菌のわが国のマクロライド系薬やテトラサイクリン系薬に対する耐性率は80%に達し、そのうち約50%が超高度耐性菌である。この事実から、わが国のガイドラインでは、市中肺炎を細菌性肺炎と非定型肺炎の2つに分けて、治療法を区別している。日本の感染症専門医の診断技術では、その分類はそれほど困難ではない。

サンフォードガイドは、市中肺炎治療でマクロライド系薬の第一選択としての有効性が認められていることから、欧米のガイドライン同様、細菌性肺炎と非定型肺炎を分類していない。3カ月～18歳の外来患者に対する推奨は、第一選択がアモキシシリン(AMPC)、第二選択が「アジスロマイシン(AZM)単回投与、その後AZMまたはアモキシシリン・クラブラン酸(AMPC/CVA)」である。成人(18歳以上)の市中肺炎(外来患者)でも合併症がない場合、AZM徐放剤2gが第一選択としてあげられている。AZMは、高度耐性肺炎球菌にも効果が報告されているため、この推奨は首肯できる。ただ、米国では耐

性率が0～5%未満とされている肺炎マイコプラズマの耐性が、現在わが国で急増している。非定型肺炎に対しては、サンフォードガイドの推奨が有効であるというエビデンスは得られていない。日本では、非定型肺炎治療はテトラサイクリン(TC)、レスピラトリーキノロン系薬が第一選択になる。

●米国ではマクロライド系薬とβ-ラクタム系薬の併用が原則

市中肺炎で入院した患者の治療に対する考え方も、米国ではマクロライド系薬とβ-ラクタム系薬の併用が原則であり、サンフォードガイドの推奨もこれに沿っている。成人(18歳以上)の市中肺炎(入院患者、ICU以外)の経験的治療には、第一選択がセフトリアキソン(CTRX)+AZMまたはErtapenem+AZMがあげられている。この組み合わせで、原則的に細菌性肺炎も非定型肺炎もカバーできるとされている。また、2012年版のコメントには、AZMはβ-ラクタム系薬に追加すると良好な結果が得られるというエビデンスがあると記されている。AZMは主に抗炎症作用により重症化を防ぐとされ、これを支持するデータは少なくない。以前に行われていたエリスロマイシン(EM)+β-ラクタム系薬と比較しても有効性、副作用の点ですぐれている。

ただ、わが国においては、耐性菌の状況が米国とは異なっているため、抗菌薬の選択にあたり、菌の耐性化予防や、医療資源の有効性維持への配慮も求められる。

表1 日米比較の一例：市中肺炎の入院治療(ICUを除く)

●サンフォード感染症治療ガイド2012
【第一選択】セフトリアキソン(CTRX)+アジスロマイシン(AZM)静注, またはertapenem静注+AZM静注
【第二選択】レボフロキサシン(LVFX)静注,またはモキシフロキサシン(MFLX)静注
●日本
1)細菌性肺炎
【第一選択】アンピシリン・スルバクタム(ABPC/SBT)静注,またはCTRX静注
【第二選択】パニペナム・ベタミプロン(PAPM/BP)静注
2)非定型肺炎
AZM静注,ミノサイクリン(MINO)静注,またはLVFX静注,またはパズフロキサシン(PZFX)静注
3)どちらか不明
【第一選択】AZM静注
【第二選択】LVFX静注,またはPZFX静注
【第三選択】SBT/ABPC+AZM,またはCTRX+AZM

●日本独自の医療・介護関連肺炎(NHCAP)

サンフォードガイド2012年版の医療ケア関連肺炎(HCAP)の治療では、院内肺炎(人工呼吸器関連肺炎：VAP)に準じた推奨がなされている。これらの推奨は、米国胸部学会(ATS)/米国感染症学会(IDSA)の2005年のガイドラインに基づくもので、日本のガイドラインでは、独自の概念として医療・介護関連肺炎(nursing and health-care associated pneumonia：NHCAP)を提唱している。これは、日本と米国で急性期の入院期間に差があること、日本では施設により病原微生物が多様であること、日本では誤嚥性肺炎の関与が大きいことなどに着目し、米国のHCAPの治療推奨とは異なる対応が必要とされたためである。日本のガイドラインは、A群(外来治療)、B群(入院治療、耐性菌リスクなし)、C群(入院治療、耐性菌リスクあり)、D群(入院治療または集中治療)という「治療区分」に分けている。詳細は「医療・介護関連肺炎(NHCAP)診療ガイドライン(2011年)」をご参照いただきたい。最近では、米国でもHCAP概念そのものが不要ではないかという議論がある。

●各病原微生物に対する特異的治療について

サンフォードガイドに記載された肺炎の特異的治療(成人)について簡単にコメントする。

*Acinetobacter baumannii*に対する治療は、第一選択がカルバペネム系薬(感受性のある場合)、第二選択がコリスチンというのには異論がない。ただし、日本ではコリスチンは使えない。

*Haemophilus influenzae*に関しては、日本ではβラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性菌(BLNAR)の問題があるが、サンフォードガイドでは言及されていない。日本では、BLNARに対して、第一選択はセファロスポリン系薬、次はキノロン系薬という選択が妥当である。

*Legionella*属は、2012年版に「尿中抗原ですべての*Legionella*が検出できるわけではない」というコメントがあるが、日本での検査は尿中抗原だけであるから、*Legionella*と診断されるのは実際の1/5～1/3であろう。これに対する薬剤選択として、AZMまたはキノロン系薬という推奨は適切である。

*Moraxella catarrhalis*のほとんどはβラクタマーゼ産生(日本ではほぼ100%)であり、第一選択であるAMPC/CVAという推奨は正しい。

*Pseudomonas aeruginosa*に対する治療推奨はピペラシリン・タゾバクタム(PIP/C/TAZ)またはカルバペネム系薬とされているが、ペニシリン(PC)系薬を第一選択とするべきである。

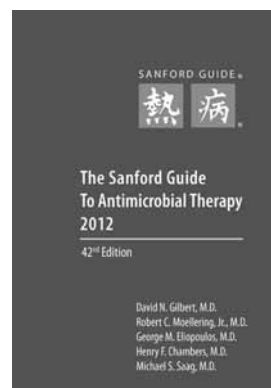
MSSAに対しては、世界の標準薬である

Nafcillin/Oxacillinは日本では使用できない。MRSAに対するゴールドスタンダードはバンコマイシン(VCM)であるが、肺への移行性を考えるとリネゾリド(LZD)が良い。ただし、薬価の問題などがあるので、テイコプラニン(TEIC)という選択肢も考えられる。

肺炎球菌にはPC耐性が多いが、PCの注射薬であれば十分に有効であり、問題はない。

●薬剤耐性菌のわが国特有の状況への配慮が重要

日本での耐性菌の状況が欧米と異なっている理由として、さまざまな条件が重なり抗菌薬の低用量使用が続いてきたことがあげられる。低用量投与が続けば、mutant-selection windowにかかってしまうために耐性菌は増加してしまう。サンフォードガイドは、コンパクトで有用な感染症治療のハンドブックであるが、こうした点を踏まえて、日本の現状に即して使用していただきたい。



サンフォード感染症治療ガイドの使い方

2 細菌性髄膜炎

高倉 俊二

京都大学附属病院 感染制御部

「サンフォード感染症治療ガイド」の特長は、原因菌にかかわらず、感染症の治療がすべて網羅されていることだと考えている。感染症のコンサルタントとして、私たちはグループで年間1,000件以上の症例に介入・対応している。直接主治医として診療しているわけではないが、専従医師として感染症の診療支援を行っており、サンフォードガイドは常にポケットに携行して活用している。

● 即座に診断して該当部分を参照する

サンフォードガイドの活用法について、講演を依頼されたり質問を受けたりすることがある。そのたびに説明することは「診断はせよ」ということである。サンフォードガイドは、その名のとおり治療に特化したガイドなので、疑いであっても、あるいは複数の候補があったとしても、診断名がないと何も参照できない。たとえば、髄膜炎を想定できない人は、髄膜炎の項目を開かないので、治療法にたどりつけない。

細菌性髄膜炎に関しては、2012年の日本語版に「まず実施すべきことは経験的治療であり、それから30分以内に髄液検査を行う」と記載されている。細菌性髄膜炎(急性)の治療は時間との勝負であり、腰椎穿刺をなるべく早期に行う必要があるが、そのために経験的治療の開始が遅れてはならないということである。

細菌性髄膜炎の標準的治療は、血液培養→髄液検査→ステロイドや抗菌薬の投与、といった流れになる。サンフォードガイドには「血液培養も当然実施すべき」と記載されていない点が不十分だともいえるが、髄液検査が禁忌である場合もあるので、とにかく経験的治療を先行しろ、という意味だと考えている。

その後、「神経学的巣症状が見られる場合、経験的治療を開始し、頭部CTを行ったのちに腰椎穿刺を行うこと」と続く。CT撮影を行うかどうか、日本の医師は迷いがちであるので、「とにかくCTを撮る」と書かれていることは評価できる。ある意味で、その後の髄液検査と髄膜炎治療を意識しろということになる。

● 細菌性髄膜炎治療は日本とあまり変わらない

サンフォードガイドに記載されている治療法は米国での処方であるため、日本で承認されていない薬剤や用量が使用されている場合もある。それで、わが国の実情に合わせた「JAID/JSC感染症治療ガイド」が、日本感染症学会・日本化学療法学会から発行されている。しかし、最近の承認薬、あるいは細菌性髄膜炎や感染性心内膜炎などの多量の薬物を使用しなければならない診断においては、日本と米国で用量に関してあまり相違はない。ただ、古い薬剤では承認用量が大きく異なっていることもあり、ときに多少の違和感をもつこともある。

大まかに言えば、細菌性髄膜炎は、抗菌薬の選択を考えている余裕はなく、機械的に、決まった薬剤を順番に使用することが肝要である。細菌性髄膜炎の原因菌を大きく左右する臨床因子は年齢、免疫抑制の有無であり、これらを除いて初期治療薬を使い分ける明確なエビデンスは得られていない。つまり、開始を遅らせないことが治療の第一優先課題となる。

1回でも抗菌薬を投与してしまった後にグラム染色検査により想定した原因菌が誤っていることが判明したら、いつでもそこで治療を修正することが可能である(表1)。たとえば原因菌がグラム陰性桿菌とわかれば、その時点で

表1 髄膜炎の原因菌に占める *Listeria* の割合

	頻度に関する記載	<i>Listeria</i> をねらった経験的治療の推奨*
サンフォード感染症治療ガイド	早産児～1カ月未満：7%	早産児～1カ月未満，>50歳，アルコール依存症，衰弱性疾患，細胞性免疫不全
JAID/JSC感染症治療ガイド	記載なし	新生児～2カ月未満，>50歳
日本神経感染症学会ガイドライン	4カ月未満：1～2% (60歳以上で6.7%との文献引用あり)	新生児～4カ月未満，50歳以上，慢性消耗性疾患や免疫不全状態

* *Listeria*はセフェム系薬剤に耐性のため，これらの該当例では頻度が低くても経験的治療の対象に含めるべきである。

表2 成人に対する細菌性髄膜炎治療薬の用量

	サンフォード感染症治療ガイド	JAID/JSC感染症治療ガイド	日本の承認用量(1日量)
アンピシリン(ABPC)	2g 4時間ごと	2g 4時間ごと	1～2g*
セフトキサシム(CTX)	2g 4～6時間ごと	2g 4～6時間ごと	1～2g (4gまで) [§]
セフトリアキソン(CTRX)	2g 12時間ごと	2g 12時間ごと	1～2g (4gまで) [§]
バンコマイシン(VCM)	15 mg/kg 8時間ごと	500～750 mg 6時間ごと	2g [§]

* 髄膜炎などについては一般に通常用量より大量を使用[§] 年齢，体重，症状などにより適宜増減

*Listeria*をねらったアンピシリン(ABPC)やペニシリン耐性肺炎球菌をねらったバンコマイシン(VCM)は中止すればよい。

サンフォードガイドの細菌性髄膜炎治療の項目には，ゲンタマイシン(GM)や第二選択薬としてメロペネム(MEPM)なども現れるが，一般的に細菌性髄膜炎の治療で主に使用される抗菌薬は，ABPC，セフトキサシム(CTX)あるいはセフトリアキソン(CTRX)，VCMの3種類だけである。極言すれば，原因菌が判明していなければ，これら3種類をすべて使用すればよい(表2)。これら3つを併用投与したとしても，新生児，小児であれば，VCMを除くといったように，2回目以降にいずれかを中止することで対応できる。特にVCMは点滴に時間がかかるので，ステロイド薬の使用後に，ABPC，CTX，VCMの順序で使用するのがよい。特にVCMは，血中薬物濃度モニタリング(TDM)を必ず行い，トラフ値を維持することが重要である。

ステロイド薬に関しては，原則として全例で使用すべきだと考えている。さまざまな議論があり，エビデンスは確かでないが，日本では非常に比率の高いインフルエンザ菌や肺炎球菌に対し，ステロイドの使用によって期待できる死亡や後遺症の低下効果と，ステロイド使用によって起こりうる有害事象のリスクを比較すると，未使用によるデメリットのほうが明らかに

高いと考えている。

● 感染症治療にあたる臨床医の立場が貫かれている

サンフォードガイドの始まりは，感染症治療の専門医であったJay P. Sanford氏が医学生のために執筆したホッチキス止めの冊子だという。学生が迷うことのないよう，感染症の治療法が明確に記載されていた。学会などの組織が作成するガイドラインなどは，エビデンスが十分ではない場合などに歯切れが悪くなりがちであるが，サンフォードガイドは個人の立場で経験に基づき執筆されたものであるため，患者を目前にして参照するガイドとしては，この点も評価できる。また，サンフォードガイドでは，フォーカス別の診断が臓器のアルファベット順に記載されている。細菌性髄膜炎の項には脳外科手術後の髄膜炎や無菌性髄膜炎，その近くには脳炎，脳腫瘍のことが記載されているので，手術後の治療など，注目すべき点に気づきやすいという特徴もある。

ただ，診療時に常に携行するにしても，おもな感染症について，ある程度のことは頭に入れておく必要がある。毎回，ガイドを参照しているのは，診療が迅速に進行しないからである。腎機能低下の患者や小児など，用量調整時などの確認にとどめたい。

サンフォード感染症治療ガイドの使い方

3 非結核性抗酸菌症

倉島 篤行

公益財団法人結核予防会 複十字病院 臨床研究アドバイザー

● 急増する肺 *Mycobacterium avium complex* 症

近年、非結核性抗酸菌症、なかでも肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症が増加している。多くの国々でこの10年間に倍増したといわれ、国際的にも注目されている。結核と異なりヒトからヒトへの感染がなく、公衆衛生的な脅威となる疾患ではないため、どの国でも正確な疫学データがない。日本も同様で推測の域を出ないが、世界でも突出して多く、国内の罹患率は10万人あたり10人以上と思われる。このMACが非結核性抗酸菌症のなかで8~9割を占め、この傾向はどの国でもほぼ同様である。また、治癒が望めないため、有病率も高くなっている。

肺MAC症は次の2つの意味で注目されている。これまではAIDS患者といった免疫不全者に合併するとして非結核性抗酸菌症は知られていたが、現在増加しているのは先行する呼吸器疾患のない免疫正常者の肺MAC症である。また、完全な治療薬がなく、結核は通常98%以上が治るが、一方、非結核性抗酸菌症の治癒は困難で、呼吸器領域にとってその治療は大きな課題とされている。

● MAC分類の問題点

「サンフォード感染症治療ガイド」の内容は大すじで賛成であるが、日本の実情にそぐわない点もいくつか見受けられるので、概説する。

非結核性抗酸菌症の項目にあるコメントには、次のように記載されている。『“古典的”肺

MAC：50~75歳男性、喫煙者、COPD』『“新”肺MAC：30~70歳女性、脊柱側弯症、僧帽弁逸脱、(気管支拡張症)、漏斗胸(“Lady Windermere症候群”)および高齢女性の線維結節性疾患』。現状では、これらの記述は日本の現状にはそぐわない。

確かに“古典的”肺MAC症は結核や肺疾患などの罹患後に発症し男性に多かったが、日本で急増しているのは、先行する呼吸器疾患がなく、特に喫煙歴もない中高年女性に頻発する、いわゆる“新”肺MAC症であるが、その特徴とされる側弯症、胸郭の変形などは、日本ではほとんどみられない。ただ、少しやせている女性に多いという傾向はある。また、米国では医療費が高いため、ある程度バイアスがかかっている可能性がある。症状がないうちに、CTの影として発見されることの多い日本とは対象が異なるかもしれない。

国際的に画像所見により肺MAC症を2つの病型に分けている。1つは、肺尖や上肺野中心に空洞が出現する線維空洞型である。もう1つは、中葉・舌区を中心に気管支拡張と結節が多発する結節・気管支拡張型である。前述した非喫煙女性の肺MAC症はこのタイプで、わが国で診断される肺MAC症の大部分を占めている。

サンフォードガイドにみられる *M. chelonae* subsp. *abscessus* と *M. chelonae* subsp. *chelonae* の2つの分類は一時代前のものであり、現在は *M. abscessus*, *M. chelonae* と *M. Massiliense* の3つに分かれている (*M. massiliense* は、治療効果が良いのであるが、国際的な分類としてはまだ

表1 日本にそぐわない主な点

アジスロマイシン (AZM)	日本では一処方で3日間
モキシフロキサシン (MFLX)	日本では月10日間に限定される
ガチフロキサシン (GFLX)	日本では販売中止
Cefoxitin	日本で販売されていない
チゲサイクリン (TGC)	日本での販売開始は2012年11月

確立していない)。

●日本で使えない薬物治療も含まれている

肺非結核性抗酸菌症に対する保険適応は、2008年にリファブチン(RBT)とクラリスロマイシン(CAM), 2011年にリファンピシン(RFP), エタンブトール(EB)が承認され、世界的な標準治療であるCAM, RFPまたはRBT, EB, 3剤の内服が可能になった。それでも、サンフォードガイドで推奨されている薬剤には使用できないものも含まれている。たとえば*M. avium-intracellulare* complexの*Mycobacterium* 疾患の免疫正常患者に対する処方として、アジスロマイシン(AZM)500～600mg週3回があげられているが、日本では一処方で3日しか認められておらず、長期には使えない。また、モキシフロキサシン(MFLX)も月10日間の使用に限定され、Cefoxitinは市販されていない。ガチフロキサシン(GFLX)は販売中止になり、チゲサイクリン(TGC)はようやく使用できるようになったが、保険診療では未適応である。

また、微生物学的第一目標として12カ月間喀痰陰性が続くことが掲げられている。しかし、菌陰性化後1年で治療を中止してもよいかにはエビデンスはなく、米国のエキスパートオピニオンをもとにしたものである。菌陰性化後1年で治療を中止すると、半年から1年後にさらに悪化し再排菌することが多く経験されている。したがって、より長期の治療継続の必要性が日

本の研究者のほぼコンセンサスになっている。治療期間の決定には、さらなるエビデンスの集積を待たなければならない。ちなみに、イギリスのガイドランでは2年間の化学療法とされている。

●サンフォードガイドで知る原因菌ごとの治療法

サンフォードガイドの記載内容は、日本の現状からいえば、免疫不全者に対する治療には特に違和感はない。他の項目では、使用できない薬剤があったり、分類が古いところがあったり、治療期間が必ずしも菌陰性化後1年間でよいとは言いきれないという問題もある。それらの点を考慮すると、日本結核病学会と日本呼吸器学会の合同委員会が作成した『肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂』に従ったほうがよいと考えられる。

ただ、多くの医師は、非結核性抗酸菌症の治療は菌種ごとに違うということを深く認識していないと考えられ、サンフォードガイドにより原因菌で治療法が異なることを知ってもらうことは意義がある。たとえば、*M. kansasii*に関するサンフォードガイドの治療法には、異論はない。これは、非結核性抗酸菌症のなかでも唯一完全に治せる菌種と考えてよく、治療法は確立されている。

ハンドブック的な本でここまで書いてあることは評価できる。

サンフォード感染症治療ガイドの使い方

4 日和見感染症・真菌感染症

亀井克彦

千葉大学真菌医学研究センター真菌症研究部門 臨床感染症分野

「サンフォード感染症治療ガイド」を真菌症(深在性真菌症)の立場からみると、いくつかの特徴がある。そのなかでも、①実用性と理論とを簡潔に説明している、②最近欧米を中心に問題となりつつある新興真菌症(emerging fungal infection)についても、手を抜くことなく実際に使えるように記載している、という2点が特筆に値する。以下、真菌症治療のいくつかの注意点について触れながら、これらの点を意識しつつ、真菌症の立場からみたサンフォード感染症治療ガイドを考えてみたい。

●真菌は同属でもしばしば薬剤感受性が異なる

真菌は一般細菌に比べると種類が非常に多く、菌の性質がそれぞれ異なっている。好中球減少時に感染症の原因菌として問題になるのは、*Aspergillus*、*Candida*などが中心であるが、同じ *Candida* でも、薬剤感受性を含めた菌の性質は、さまざまである。真菌感染症の治療で留意すべきことのひとつに、真菌種ごとにしばしば薬剤感受性が大きく異なる点があげられるが、*Candida* も例外ではない。世界的に *C. albicans* が最多であることは共通であるが、2番目に多い菌種は *C. tropicalis* や *C. parapsilosis*、*C. glabrata* などさまざまである(地域や病院により異なる)。そのなかでも *C. glabrata* は *C. albicans* と薬の効き方が大きく異なり、さらには *C. krusei* などはアゾール系薬剤の効き方が極端に異なるので、同じ *Candida* でも実際は違った菌と考えてもよいほどである。同様の現象は *Aspergillus* でもみられ、特に *A. terreus* が有名で

あるが、ほかにも数多くの例がある。

菌種の観点からみると、わが国ではまだ数はそれほど多くないものの、ムーコル(接合菌)による感染症がこの10年来、世界中で増えている。加えてフザリウム症が近年、特に欧米で増加が目立ってきており、第二のアスペルギルス症になることが危惧されている。本症は日本ではまだ少ないが、ここ1、2年は目立って症例が増えており、「好中球減少時の真菌症はカンジダ症とアスペルギルス症だけ考えておけばよい」という時代は完全に過去のものとなっている。

基礎疾患では、日本では一般的に日和見感染症の原因となりやすい HIV/AIDS 患者や臓器移植患者などは比較的少ないため、ハイリスクグループとしては血液悪性疾患による造血幹細胞移植後などが専ら問題にされやすい。しかし、実際には膠原病のステロイドパルス療法後の発症も意外に多い。一般的に、好中球が減らなければ侵襲型アスペルギルス症などの組織破壊性の真菌症にはならないとの誤解が一部にみられるようであるが、ステロイドパルス療法後は好中球数は十分にあっても好中球の機能が失われているといった状況となり、致命的な侵襲型アスペルギルス症が好発するケースのひとつである。

1) *Aspergillus*

侵襲性アスペルギルス症では、ポリコナゾール(VRCZ)が *Aspergillus* に対して強い抗菌力をもつことから、第一選択とするという考え方は妥当であろう。ただ留意すべきは、日本人の場合、薬剤濃度の上昇の仕方に個人差があること

で、特に十分量を投与しても血中濃度が低値にとどまる例が散見される。この現象は欧米ではあまり問題視されていないが、わが国では珍しいことではなく、きちんとモニタリングを行い個人差に合わせ投与量を調整することが不可欠になる。

また、アスペルギルス症におけるVRCZのもう一つの特長は中枢神経系、髄液への移行が良好なことである。*Aspergillus*はまず肺に病変をつくるが、中枢神経系に播種することが多く、しばしば致命的になる。中枢神経系への移行が良い抗真菌薬は限られており、予防的な観点でもVRCZのメリットは大きい。治療開始時にはCTやMRIにも写らないような中枢神経系の小さい病巣が存在している可能性があるが、VRCZは到達しやすいので、サンフォードガイドで第一選択になるのも頷けるところである。ただし、前述の濃度の維持には注意する必要がある。なお、*Aspergillus*が原因となるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症は、感染症とアレルギー性疾患の両方の性質をもっているが、難治性喘息を伴うことが多く、抗真菌薬ではなくステロイド薬を中心とし、状況に応じてアゾール系薬剤の追加が推奨されている。

2) *Candida*

*Candida*はしばしば血流感染症(カンジダ血症)を起こす。*Candida*の血流感染症で重要なことは、宿主側の状況である。リスクとして、単なるカテーテル挿入だけであるのか、好中球の減少とカテーテル挿入の両方か、好中球減少だけか、などが大きく影響する。好中球減少がない状態で血流感染症を起こしていれば、アゾール系薬剤またはキャンディン系薬剤のメリットを活かせる場面であり、フルコナゾール(FLCZ)とキャンディン系薬剤の2つが第一選択となる。第二選択として何かの理由でアゾール系薬剤が使えなかったり、十分な効果が上がらなかったりする場合、アムホテリシンBリポソーム製剤(L-AMB)、VRCZがあげられている。

キャンディン系薬剤はわが国では2剤が使用可能であり、いずれもカンジダ症の治療に重要

な役割を演じている。これらに共通する性質として、抗菌力をもつ菌の種類は比較的少ないが、人間から分離されるものだけで20～30種類もあるとされる*Candida*に対しては、かなり広範に有効性をもつ点があげられる。また、キャンディン系薬剤は*Candida*に殺菌的に作用するとされている。特に、*Candida*のなかでも*C. glabrata*、*C. krusei*はアゾール系薬剤が苦手とする菌種だが、キャンディン系薬剤は、これらに比較的安定した抗菌力を有している。カンジダ血症でこれらの菌種が原因菌である可能性は常に存在しており、薬剤選択の大切なポイントとなる。播種性カンジダ症はしばしば中枢神経系に病変を形成するが、この場合、アムホテリシンB(AMPH-B)とフルシトシン(5-FC)の併用療法が推奨されている。併用療法が確立している数少ない抗真菌薬の組み合わせといえる。

*Candida*の感染で、サンフォードガイドは眼内炎に対する注意を強く喚起している。現在、約1～2割の患者が*Candida*血流感染(カンジダ血症)から眼内炎を発症するとされているが、すべての患者で眼科的診察を行うことが大切であり、さらに初回の診察で異常が認められなくても後日発症する場合があることから、経過を追って確認することが重要である。なお、*Candida*によるカンジダ性食道炎のほとんどは、背景にHIV感染がある点に注意する。

3) *Cryptococcosis*

クリプトコッカス髄膜炎に対しては、基本的にFLCZを使用するが、重症度(髄膜炎の有無など)、基礎病態(HIV感染の有無など)により、AMPH-B(あるいはL-AMB)と5-FCの併用があげられている。これは併用療法であるが、きちんとした実績のある妥当な判断と思われる。しかし、真菌症の治療法の原則として、効果が不十分な場合さらに薬剤を増やせばよいかというと、それほど単純ではないことを忘れてはならない(後述)。

深在性真菌症は、治癒とみなされて治療を終了した後でも、実際には少数の菌が生存している場合がしばしばあり、これが再燃の原因とな

る。これをできるだけ少なくするために、細菌感染症に比べて抗真菌薬の長期投与が必要となることが多い。クリプトコッカス症においても再燃を防ぐために十分量を十分な期間投与する必要があり、特に投与期間が重要である。一般的なクリプトコッカス症でも2～6カ月の場合が多いが、それでも再燃の可能性を考慮しておかなければならない。

また、HIV感染が気づかないうちに進行しており、ある日突然、重症なクリプトコッカス症が発症して、はじめてHIV感染/AIDS発症に気づくというケースがある。クリプトコッカス症全体としては、上記の抗真菌薬の治療により予後が大きく改善しているが、このようなHIV感染例では予後はきわめて不良である。

●まれな感染症まで網羅し、臨床の知恵が反映されている

Posaconazoleはアスペルギルス症の予防として欧米では広く用いられているが、加えて一部のムーコル症に対して、かなり有効である点に大きな特徴がある。しかし、日本では承認されていないため、ムーコル症ではL-AMBが第一選択薬になる。このように日本で承認されていない薬でも使用が前提として記載されていることがサンフォードガイドの注意すべき点のひとつである。

サンフォードガイドの特色として、記載内容が非常に簡潔かつ実用的であることに加えて、日本では比較的頻度が少ない真菌症の治療まで記述されていることがあげられる。たとえばフザリウム症やムーコル症(接合菌症)などは、わが国では明らかに増加しつつあるものの、これまで頻度が少なかったことから、その治療法について具体的に実用的観点から詳細に記したテキストはほとんどない。当然ガイドラインにも詳細な記載がないため、サンフォードガイドが大きな助けになる。同じようなことがシュード

アレシエリア症や*Scedosporium prolificans*感染症などについても当てはまり、これらの稀少疾患の場合、最新のエビデンスや論文を自身で探すための時間と手間を省く意味でもサンフォードガイドが非常に有用である。逆に、残念ながら、海外では比較的問題にされていない疾患(トリコスポロン症など)については記述が不十分となる傾向があるのはやむをえないところであろう。

また、真菌症の注意点として、併用療法がある。細菌感染症では抗菌薬の併用法が確立していることから、真菌症でも同様に考えて、治療効果がないと慌てて新たな抗真菌薬を加える「併用療法」に進みがちであるが、この点、抗真菌薬は一般抗菌薬とは別であると考えべきである。その理由は、抗真菌薬の併用によって単剤よりも効果が減弱する場合があることが知られているからである。ある抗真菌薬の作用により併用した他の薬剤の細胞内移行が妨げられることがその機序のひとつとされているが、実は抗真菌薬の作用機序はかなり複雑である。一般的に記されている以外に多くの作用点をもっていると推測されているが、不明な点はまだ多い。サンフォードガイドのコメントには「ルーチンに行うことは推奨できない」と記載されており、安易な併用に注意を促している。

サンフォードガイドの大切な特長のひとつは、エビデンスに基づいた記述に加えて、以上のような注意やちょっとしたコツまで記載されていることにあり、そこが教科書やガイドガイドラインとは異なるところである。その記述はきわめて簡潔であるが、注意深く読むと英知にあふれている。別掲されている抗真菌薬の副作用・コメントや活性一覧も要所要所をきちんと抑えてある。臨床では確固としたエビデンスはなくても大切なポイントが多数あるが、それらも含めきちんと臨床の知恵としてうまく活かしたコンパクトテキストとして高く評価できる。

サンフォード感染症治療ガイドへの期待

河野 茂

長崎大学病院 病院長

●感染症治療の“バイブル”

私が医学部を卒業したのは1974年(昭和49年)のことである。そのとき、「サンフォード感染症治療ガイド」はすでに発行されてから5年が経っていた。現在、初版以降、約40年の歴史を重ねており、2001年の日本語版発行から10年余が経つという。感染症領域において、若手からベテランまで、このガイドにお世話になっていない人はいないといっても過言ではなく、ある意味でバイブル的な存在といえよう。また、医学生や研修医が学ぶ書籍は多数あるが、なかでも、サンフォードガイドは感染症治療のグローバルスタンダードだといえる。

サンフォードガイドの特長は、最新のエビデンスに基づいていて、日常診療で遭遇するすべての感染症について、病原体、微生物、治療法の選択などが簡潔に系統的に書かれていることである。宿主側の要因も、小児、高齢者、腎障害のある人、肝障害のある人、透析中の人などに分けられ、治療法や注意点が示されている。

推奨されている治療方針は、細菌感染症を例にとると、まず経験的治療、その後診断が確定すれば、判明した微生物に対する治療とその治療期間が、欧米のエビデンスに基づき明確に記載されている。抗菌薬については、抗菌活性の

みならず、PK/PD(薬物動態学/薬力学)、体内動態、組織移行性、投与方法など、基本的な事項が示されている。また、抗菌薬では他の薬剤と併用することも多いため、相互作用などに関しても記載されている。

●日本語版への期待

サンフォードガイドは、残念なことに、米国の疫学・エビデンスに基づいている。欲をいうと、日本のエビデンスも加味してもらえれば、日本の実情にあったものになり、より使いやすくなる。また、たとえば、サンフォードガイドの記載はABC順である。これに慣れるまで少々時間を要するので、可能であれば、検討してほしい。内容は良いが、文字数が多すぎると感じる人もいるのではないか。ベッドサイドでも参照しやすいように、もう少し簡潔に、読みやすくするといった工夫が必要かもしれない。

特に、承認薬剤やその薬剤投与量は、日本国内と異なっている。日本も米国風になってきてはいるが、グローバルスタンダードとともに、日本の状況も一部加筆するなどして、相違点をわかりやすくすれば、若い人や一般の臨床医にもますます利用してもらえらるであろう。