

フジNIKKEI ■放送 毎週水曜日 20:10~20:25

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2012年7月18日放送

「嫌気性菌感染症」

愛知医科大学大学院 感染制御学教授
三嶋 廣繁

嫌気性菌とは

嫌気性菌とは、酸素分子のない環境で生活をしている細菌です。偏性嫌気性菌と通性嫌気性菌があります。偏性嫌気性菌とは、酸素分子 20%を含む環境、すなわち大気中では全く発育しない細菌のことで、通性嫌気性菌とは、酸素に抵抗性を獲得したため大気中でもある程度増殖できるようになった細菌で、大腸菌や黄色ブドウ球菌などがこれに属します。ヒトの粘膜上の嫌気性環境に生息する偏性嫌気性菌は、通性嫌気性菌よりも旺盛であり、その場の主役です。嫌気性菌と好気性菌は、粘膜上では人に有益な営みをしていることが知られていますが、粘膜の破綻などを契機に組織内に深く侵入して病気を惹起することがあります。嫌気性菌による疾患は、粘膜上の内因性嫌気性菌が組織に侵入し起こる疾患、環境中の外因性嫌気性菌が組織に侵入して起こる疾患、嫌気性菌が産生する毒素が原因となる疾患、嫌気性菌を中心とした正常細菌叢の乱れが原因となる疾患、嫌気性菌による医療関連感染に大別されます。

また、嫌気性菌はヒトの皮膚、消化管、泌尿生殖器などの常在菌叢を形成する菌種です。嫌気性菌は、大腸には好気性菌の 1,000 倍、口腔内には 10 倍の菌量が存在すると言われていています。嫌気性菌の中でも、酸素暴露に対して特に弱い *Fusobacterium* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属は、通常の大気中では約 10~30 分で死滅します。これに対して、*Actinomyces* 属の一部や *Propionibacterium* 属は、比較的酸素暴露に対して強く、皮膚や口腔内の感染症の原因となります。嫌気性菌のなかで最もポピュラーな *Bacteroides* 属や、*Clostridium* 属も、酸素暴露に比較的強く、通常、横隔膜より下部における感染症の原因菌となります。

細菌の種類とガス環境（酸素分圧）

ガス環境	酸素濃度	類似環境	細菌の種類
好気性環境	21%	大気中の酸素分圧	好気性菌
炭酸ガス培養	15%	肺胞内の酸素分圧	
微好気性培養	5%	静脈内の酸素分圧	
嫌気性培養	<1%	歯肉溝・手術創などの酸素分圧	偏性嫌気性菌

嫌気性菌感染症の治療にあたっては、外科的ドレナージ、壊死組織の除去、抗菌薬療法などが重要です。嫌気性菌は、一般的に発育が遅く、培養に要する時間が長いこと、同定検査や感受性検査の結果が判明するまでに時間を要し、多くの場合、抗菌薬療法として経験的治療が実施されることとなります。

嫌気性菌感染症の頻度

嫌気性菌感染症の頻度については嫌気性菌の父と呼ばれる米国の Finegold らが報告していますが、この報告をいくつかの日本の報告と比較すると、かなり高い頻度であると考えられます。しかし、日本の嫌気性菌感染症に対する一般臨床検査室での取り組みを振り返れば、日本の嫌気性菌検出頻度が低かったからであり、実際には、Finegold らが報告した数字に近いものと考えられます。

各種感染症からの嫌気性菌の分離頻度

横隔膜より上部		横隔膜より下部	
脳膿瘍	83%	肝膿瘍	53%
硬膜下膿瘍	50%	胆道感染	30%
慢性副鼻腔炎	50～60%	腹膜炎・腹壁膿瘍	94%
慢性中耳炎	50～60%	卵管炎・骨盤腹膜炎	56%
歯根膿瘍	80%	卵管・卵巣膿瘍	92%
嚥下性肺炎	87%	外陰・腔膿瘍	74%
肺膿瘍	93%	筋壊死	100%
膿胸（成人）	76%	関節炎	3～8%
菌血症	10～20%		

嫌気性菌感染症の抗菌薬療法

感染症治療においては、抗菌薬投与前に原因菌を特定し、薬剤感受性の結果を踏まえて適切な抗菌薬を選択するといった理想論的な治療を行う時間的な余裕は、臨床の現場

ではないとも言えます。このため、初期治療としては、ほとんどの症例で、疾患が推測された段階で原因菌を推定し、抗菌薬を選択するといった経験的治療が実施されることとなります。特に、嫌気性菌感染症の抗菌薬療法は Empiric therapy として開始されるべきです。ほとんどの嫌気性菌感染症は好気性菌との複数菌感染であることが多いので、共存する好気性菌も目標とした抗菌薬療法が要求されることとなります。

嫌気性菌感染症の治療に用いる抗菌薬としては、セフメタゾールなどのセファマイシン系薬、フロモキシセフやラタモキシセフなどのオキサセフェム系薬、スルバクタム・アンピシリンやタゾバクタム。ピペラシリンなどの β -ラクタマーゼ阻害薬配合薬、イミペネム、メロペネム、ドリペネムなどのカルバペネム系薬、クリンダマイシン、ミノサイクリンなどがあげられてきましたが、最近では、これらの抗菌薬に対する耐性菌の問題も報告されるようになってきました。その一方で、これまで嫌気性菌感染症の治療薬として認識されていなかったキノロン系薬の中に、“antianaerobic quinolone”として分類されるようなシタフロキサシンなどのキノロン薬も登場し、新しい概念を導入することも临床上重要になりつつあります。

抗嫌気性菌薬の代表として、欧米では、メトロニダゾールの注射薬・経口薬が第一にあげられ、嫌気性菌を中心とした各種感染症に幅広く適応を有しています。日本でも、経口メトロニダゾールは嫌気性菌感染症に対して使用可能となりましたが、注射用は現在のところ使用できません。注射用メトロニダゾールに関しては、その有用性はもとより、コストベネフィットの点からも多くのエビデンスがあります。以前より、日本の臨床の第一線に携わる多くの医師から、日本においても、メトロニダゾール静注薬の各種嫌気性菌感染症に対する適応取得が望まれていることから、早期の臨床導入が望まれています。

抗嫌気性菌薬

1. ペニシリン薬
2. セファマイシン薬
3. オキサセフェム薬
4. カルバペネム薬
5. クリンダマイシン
7. ミノサイクリン
7. β -ラクタマーゼ阻害剤配合薬
8. メトロニダゾール（経口のみ使用可能）
9. 抗嫌気性キノロン薬 (Moxifloxacin (MFLX)、Garenoxacin (GRNX)、Sitafloxacin (STFX))

嫌気性菌感染症の治療にあたっては、抗菌化学療法だけではなく、壊死組織のデブリードマン、ドレナージなどにより嫌気性菌が増殖できない環境をつくること、嫌気性菌の周囲への進展および遠隔部位への拡散を防止すること、症例によっては抗毒素を使用することなども必要です。

嫌気性菌感染症へのアプローチ

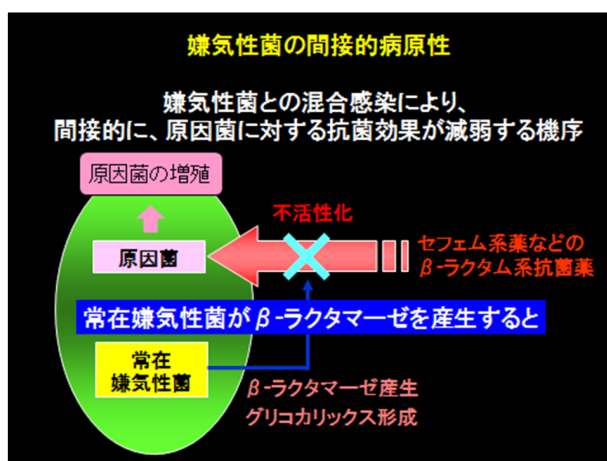
治療方法	具体的方策
嫌気性菌が増殖できない環境をつくる	壊死組織の除去（デブリードマン）、ドレナージ、閉塞の除去、圧迫からの解放、ガスの解放、循環の改善、組織のオキシゲネーション
嫌気性菌の周囲への進展および遠隔部位への拡散を防止する	抗微生物薬（化学療法薬）
抗毒素を使用する	毒素産生菌に対する治療方法

嫌気性菌と呼吸器感染症/外科系感染症

嫌気性菌は、上気道・口腔内に多く存在することから、呼吸器感染症の原因菌としても病態に大きく関与しています。嫌気性菌が関与する呼吸器感染症の治療にあたって必要なことは、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Fusobacterium* 属など呼吸器感染症に関与する菌種に、 β -ラクタマーゼを産生する菌株が多いことです。したがって、嫌気性菌の関与が疑われる呼吸器感染症の抗菌薬選択にあたっては、通性嫌気性菌と偏性嫌気性菌に抗菌活性を示し、かつ、 β -ラクタマーゼに安定であることがキーポイントになります。このような点から、嫌気性菌が関与する呼吸器感染症の治療にあたって第一選択とされる薬剤は、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬やカルバペネム系薬などになります。 β -ラクタマーゼに安定な薬剤の代表としてクリンダマイシンは、呼吸器感染症においては、併用薬として使用されてきましたが、呼吸器感染症で問題となることが多い嫌気性菌である *Parvimonas* 属、*Porphyromonas* 属、*Fusobacterium* 属では、現在でもクリンダマイシン耐性株の頻度は高くないので、クリンダマイシンは、重症の呼吸器感染症では併用薬として選択可能ですが、最近では *Prevotella* 属でクリンダマイシン耐性が増加しているとの報告もあり、今後注意が必要かもしれません。

嫌気性菌は、腹腔内感染症などの外科系感染症においても、きわめて重要な原因菌です。腹腔内感染症に関与する嫌気性菌は、主に腸内細菌で、消化管穿孔などにより腹腔内に漏出したものや bacterial translocation に起因したものが原因菌となり感染をきたしている症例が多いのが特徴です。特に、虫垂炎や憩室炎などに続いて起こる続発性腹膜炎の分離菌に占める嫌気性菌の割合は約 60%にもおよび、中でも *Bacteroides* 属の分離頻度が高くなっています。最近では、*Bacteroides fragilis* だけではなく、

non-fragilis *Bacteroides* 属の検出頻度も高くなっています。しかしながら、これらの嫌気性菌のなかでも外科系領域で最も注目すべき嫌気性菌は、*B. fragilis* group です。*B. fragilis* group の多くは、 β -ラクタマーゼの産生により、日常臨床の現場で頻用されているペニシリン系薬や、最近、臨床で使用頻度が高い第4世代セフェム系薬を含むセフェム系薬などの β -ラク



タム系薬などの薬剤を不活化させることも多いことを知っておく必要があります。モキシフロキサシン、ガレノキサシン、シタフロキサシンなどを除くキノロン系薬は、*B. fragilis* group に対して抗菌活性が低いことも重要です。外科系感染症では、好気性菌との複数菌感染を示すことが多くなります。したがって、嫌気性菌の関与が疑われる外科系感染症の抗菌薬選択にあたっては、通性嫌気性菌と偏性嫌気性菌に抗菌活性を示し、かつ、 β -ラクタマーゼに安定であることがキーポイントになります。これまで β -ラクタマーゼに安定な薬剤の代表としてクリンダマイシンが頻用されてきましたが、近年では、*B. fragilis* group を中心として、クリンダマイシン耐性株が20~40%以上存在するという報告も多くなっています。現在、臨床現場では、クリンダマイシンは、併用薬として使用されることが多いのですが、特に、*B. fragilis* group ではクリンダマイシン耐性に注意が必要となります。このような点から、嫌気性菌が関与する外科系感染症の治療にあたって第一選択とされる薬剤は、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬やカルバペネム系薬などになることが多くなります。