高齢者の感染症と抗菌薬の投与法

河野 茂

要 約 高齢者は加齢に伴う臓器機能、生理機能、免疫能の低下に加え、糖尿病や脳血管障害など多彩な基礎疾患のため感染症に罹患する機会が多い。特に肺炎は加齢に従ってその頻度が増加し、90歳以上の高齢者では死因の第一位を占める。高齢者は加齢による腎機能や肝薬物代謝の低下などのため若年者と薬物動態が異なる。そのため高齢者感染症に対し抗菌薬を使用する際は患者背景に応じた抗菌薬の選択が重要であり、使用薬剤による副作用の発現にも十分注意する。また、高齢者肺炎は難治になりやすいため、ワクチン接種や基礎疾患のコントロールなどを行い、発症を予防することも大切である。

Key words : 高齢者感染症, 医療・介護関連肺炎 (NHCAP), 誤嚥性肺炎, ワクチン

(日老医誌 2011; 48: 626-629)

はじめに

厚生労働省は、「平成21年国民生活基礎調査の概況」¹⁾を公表し、65歳以上の人のいる世帯は2,012万5千世帯(全世帯の41.9%)で、わが国で高齢者の占める割合がいかに多く、今後も増加傾向を示すであろうことが予想される。高齢者は加齢に伴う臓器機能、生理機能、免疫能の低下に加え、糖尿病や脳血管障害など多彩な基礎疾患を有するため、感染症に罹患する機会が多い。特に肺炎は加齢に従ってその頻度が増加し、90歳以上の高齢者では死因の第一位を占める。高齢者感染症を診療する際には、患者背景を十分考慮し、特に抗菌薬を使用する際は基礎疾患や発症の病態、使用薬剤による副作用などに注意する。

高齢者感染症の宿主要因と背景

ヒトの生体防御系は、皮膚や粘膜などの物理的バリアー、補体、マクロファージ、好中球などの細胞から構成される自然免疫系、そしてT細胞やB細胞から構成される獲得免疫系があるが、高齢者では加齢に伴い3系統とも低下する。また、患者背景も重要な宿主要因であり、例えば胃全摘術後(誤嚥の増加、食事摂取量の減少による低栄養など)、脳血管障害(誤嚥の増加、体動制

限による褥創発症)、神経因性膀胱および尿カテーテル留置(尿路感染症の増加)、加齢性臓器機能低下(胆汁分泌の低下による胆道感染症、唾液分泌量の低下による口腔内感染症)などの存在は、高齢者感染症の発症および難治化の要因となる。

医療・介護関連肺炎

米国では市中肺炎(CAP)と診断されていた患者群に、医療ケアとの関わりが深く、市中にいながら緑膿菌やMRSAなどの耐性菌が多く検出され、CAPと同じ初期治療抗菌薬では予後不良となりやすい患者群が存在することから、HCAP(Health-Care-Associated Pneumonia: 医療ケア関連肺炎)という概念が2005年に提唱された。ATS(American Thoracic Society: 米国胸部疾患学会)/IDSA(Infectious Diseases Society of America: 米国感染症学会)ガイドラインでは、①90日以内に2日以上入院歴、②ナーシングホームまたは長期療養施設に居住、在宅輸液療法中(抗菌薬を含む)、③30日以内に慢性透析を受けた、④在宅創傷加療、⑤家族に多剤耐性菌感染者がいる、以上のいずれかの項目に該当する人に発症した肺炎をHCAPと定義している²⁾。一方、我が国でも2011年4月第51回日本呼吸器学会学術講演会でNHCAP(Nursing and HealthCare-Associated Pneumonia: 医療・介護関連肺炎)の日本版ガイドラインが発表された。日本独自のHCAPの定義が必要となった背景には、わが国と米国の医療制度の違いが影響している。例えば、我が国の平均在院日数は米国のおよそ3

Clinical and therapeutic features of infectious diseases in elderly patients

Shigeru Kohno: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座(第二内科)

倍であり、米国では nursing home でケアされるような場合であっても、長期入院もしくは療養型病床へ転院になることが多いことなどが挙げられる。我が国では、NHCAP を①長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している、②90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）を受けていると定義した（表1）。NHCAP 群では、想定すべき肺炎も異なり、特に誤嚥性肺炎や MRSA 肺炎などの耐性菌性肺炎を考慮する必要がある。このような背景をもとに、NHCAP ガイドラインでは、治療フローチャートで患者群を4群に分類している（図1）。A群は外来治療であるが、高齢者、肺炎クラミドフィラの関

与を考慮し、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合薬とマクロライド系薬の併用またはレスピラトリーキノロンが推奨されている。B群では HAP で耐性菌リスクのない治療群と同じ推奨薬である。入院で耐性菌リスクのある C 群では緑膿菌を意識して、抗緑膿菌性カルバペネム系薬や抗緑膿菌性セフェム系薬などが、嫌気性菌と肺炎球菌を広くカバーするためにキノロン系薬とスルバクタム/アンピシリンの併用が選択肢となる。MRSA のリスクがある場合は、バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリドが推奨される。D 群は重症で集中治療を要する患者群であるため、C 群の推奨薬に加えてニューキノロン系薬またはアジスロマイシン注射薬の併用を行う。

高齢者感染症と抗菌薬

①高齢者の薬物動態

高齢者の薬物動態に影響を与える因子として、加齢による腎機能の低下は特に重要である。腎機能の低下は未変化体として排泄される薬物の体内への蓄積を生じ、心拍出量の減少によって肝及び腎血流量を減少させるため薬物代謝の低下を引き起こす³⁾。80歳時には30歳時と比較して糸球体濾過率は約50%、心拍出量は約30%低

表1 NHCAP の定義

- ・長期療養型病床群もしくは介護施設に入所
- ・90日以内に病院を退院
- ・介護*を必要とする高齢者、身体障害者
- ・通院での継続的血管内治療（透析、抗菌薬、化学療法、免疫抑制薬等）

*介護の基準（PS=3）：日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。

図1 医療・介護関連肺炎の治療指針

下する⁴⁾。また筋肉量低下のため、見かけ上、血清クレアチニン異常が血液検査では指摘できない場合もある。通常、 β ラクタム系薬を中心とする腎排泄型抗菌薬は必要に応じて一回投与量を減量する。なお、腎機能の影響を受けず通常量使用可能な抗菌薬に、アジスロマイシン、ミノマイシン、クリンダマイシン、モキシフロキサシン、リネゾリドなどが挙げられる。

②高齢者に対する抗菌薬投与方法の実際

前述の通り、高齢者は潜在的な腎機能低下状態にある。抗菌薬の多くは腎排泄型であるので、特に腎機能に注意を払いながら治療計画をたてる。MRSA 感染症を治療する際に用いられるアミノ配糖体やグリコペプチド系薬を使用する場合には薬物血中濃度測定 Therapeutic Drug Monitoring (TDM) を活用することが望ましい。TDM が必要な抗 MRSA 薬にはアルベカシン (ABK)、テイコプラニン (TEIC)、バンコマイシン (VCM) の3薬剤がある。ABK はアミノ配糖体であり、濃度依存性 (dose dependent) の効果を得るために、血中薬剤濃度のピーク値を上昇させるため1日1回投与が行われる。VCM, TEIC はグリコペプチド系薬であり、時間依存性 (time dependent) の薬剤である。薬剤の効果と安全性を同時に確保するために TDM を行い、1日の血中最高値 (ピーク値) と最低値 (トラフ値) を測定し個々の症例に応じた治療計画を検討する。テイコプラニンとバンコマイシンの臨床比較試験の統合分析⁵⁾では臨床効果や細菌学的効果は同等だが、有害事象の発現率、腎毒性の発現率はテイコプラニンではバンコマイシンに比較して有意に低いと報告されており、高齢者では相対的に使用しやすい薬剤であるといえる。

高齢者呼吸器感染症の特徴

①高齢者肺炎の特徴

高齢者肺炎は呼吸器、免疫系統の加齢性低下に加え、COPD などの慢性呼吸器疾患の存在や脳血管障害、胃摘出術などの既往によっても大きく影響を受ける。高齢者では成人のような発熱、咳嗽、喀痰といった肺炎の典型的な臨床症状を呈さない場合も多く⁶⁾、診断が遅れ重症化することもある。そのため食欲不振、下痢などといった消化器症状、脱水、低酸素血症や発熱による意識障害など認めた場合には、肺炎等の感染症を疑い精査することが大切である。

②誤嚥性肺炎

生理的老化、脳梗塞後遺症などが背景となり高齢者の気道防御反射の低下は高頻度に認められ、不顕性誤嚥も多く存在する。そのため、嚥下能の評価は重要であり飲

水試験、簡易嚥下誘発試験、嚥下造影、RI を用いた嚥下検査などを行って評価する。誤嚥を来し易い病態として脳梗塞後遺症、胃切除後、認知症などがある。誤嚥性肺炎には嫌気性菌の関与が高いため、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬、クリンダマイシン、カルバペネム系薬を使用する。内服薬では、最近、市販されたガレノキサシンやシタフロキサシンといった新規レスピラトリーキノロンや、マクロライド系薬であるアジスロマイシンも嫌気性菌に有効である。

③ウイルス感染症

高齢者におけるウイルス感染症として最も問題視されるのがインフルエンザウイルスである。インフルエンザウイルス感染症が高齢者で特に問題になるのは、二次的に細菌性肺炎を併発して重症化する患者が多いためである。インフルエンザ流行時に高齢者やハイリスク患者を中心に死亡率が高くなる超過死亡が増えることは以前より指摘されてきた。予防としてインフルエンザワクチンの接種が推奨されている。インフルエンザワクチンは高齢者で肺炎重症度の軽減や重篤な合併症、死亡率の減少等が報告されている。その他、高齢者では、COPD 増悪の原因としてもウイルス感染症は重要である。

高齢者肺炎の予防

①基礎疾患のコントロール

高齢者は呼吸器疾患、うっ血性心不全、腎不全、糖尿病、悪性腫瘍、膠原病、脳梗塞後遺症など多彩な基礎疾患を有する。そのため抗菌薬の効果が不十分で、感染症が遷延し再発もしやすいため、これら基礎疾患のコントロールは高齢者感染症治療の上で重要となる。

②誤嚥防止対策

粘調性のある食品の選択や、とろみをつけるために増粘剤の使用を行ったり、また摂食の際、座位、または半座位で行い、食後は胃の内容物が十二指腸に移行する約1~2時間は半座位を保つよう心がける。また、口腔ケアを適切に行うことも重要である。さらに、高齢者肺炎患者において低下しているサブスタンス P を上昇させ、嚥下反射や咳反射を正常化させる目的でカプサイシンや ACE 阻害剤の内服が有効と報告されている⁷⁾。

③ワクチン療法

インフルエンザワクチンは、A 型インフルエンザウイルス感染症発症および重症化防止効果、さらにこれらの効果による医療経済効果などが明らかになっている。また現行の23価肺炎球菌荚膜多糖体ワクチンは、安全性も高く、髄膜炎や敗血症などの侵襲性感染症の発症予防に対する有効性も確立しており⁸⁾、2009 年からは反復

表2 高齢者慢性肺疾患患者におけるワクチンの効果

	入院率	死亡率
インフルエンザワクチン	52% 減少	70% 減少
肺炎球菌ワクチン	27% 減少	34% 減少
インフルエンザ+肺炎球菌ワクチン	63% 減少	81% 減少

Nichol K L. Vaccine 1999; 17: S91-S93. より改変引用

投与も認められるようになった。インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用によって高齢者慢性肺疾患患者において、入院率、死亡率ともに改善効果が認められている⁹⁾(表2)。

終わりに

先進諸国の中で特に高齢化社会の進行が深刻な我が国においてNHCAPガイドラインが作成されたことにより、さらに詳細に患者群を分類し、個々の症例に応じた抗菌薬の選択が可能となった。高齢者感染症は、今後さらなる増加が予想される。患者背景も多彩であることから、症例ごとの背景因子、病態を考慮した適切な抗菌薬使用が望まれる。

文 献

- 1) 厚生労働省：平成21年国民生活基礎調査の概況（www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa09/index.html）
- 2) 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.
- 3) Abe S, Ishihara K, Okuda K: Arch Gerontol Geriatr 2001; 32: 45-55.
- 4) 川原祐介：高齢者の薬物動態—最近の進歩—。日老医誌 2003; 40: 109-119.
- 5) Wood MJ: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. J Antimicrob Chemother 1996; 37: 209-222.
- 6) Metlav JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al.: Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1997; 157: 1453-1459.
- 7) Ebihara T, Sekizawa K, Nakazawa H, Sasaki H: Capsaicin and swallowing reflex. Lancet 1993; 341: 432.
- 8) Center for Disease Control and Prevention, Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 1997; 1-24.
- 9) Nichol KL: The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine 1999; 17: S91-93.