

## 総 説

# 小児プライマリーケアにおける抗菌薬の適正使用について —プライマリーケアの治療を考え直そう—

抗菌薬適正使用ワーキンググループ、にしむら小児科

西 村 龍 夫

### 要 旨

小児のプライマリーケアを受診する患者の多くはウイルス感染症であり、いわゆるかぜ症候群（以下、感冒）とその関連疾患である。海外ではプライマリーケアの治療に関する数々のエビデンスが存在し、感冒に抗菌薬を投与しても効果がないことは証明されている。にも関わらず、わが国のプライマリーケアの現場では抗菌薬ははじめ様々な薬が投与されてきた。これらの投薬が小児のQOL（quality of life）を上げることにつながっているのかは疑問である。

この総説では、抗菌薬の過剰投与の問題から、小児のプライマリーケア診療における様々な問題点を指摘し、今後のプライマリーケア診療のあり方を考察する。

キーワード：プライマリーケア、抗菌薬、適正使用、感冒、上気道炎

### はじめに

小児のプライマリーケアを受診する患者の多くはウイルス感染症であり、いわゆるかぜ症候群（以下、感冒）とその関連疾患である。感冒に対して効果がある治療はない。にも関わらず、臨床の現場では抗菌薬ははじめ様々な薬が投与されてきた。

2009年11月に、感冒で当院受診前に他の医療機関を受診していた157例の小児患者の聞き取り調査を行い、どのような投薬がされていたかを調査した(図1)。抗菌薬が75%に投与されており、種類別ではセフェム系が66%、マクロライド系が16%であった。抗ヒスタミン剤は88%に、鎮咳剤は64%に、去痰剤は82%に、気管支拡張剤は60%に投与されていた。いずれも多種類の薬を同時に投与されており、これらの薬剤を組み合わせ投与することが、わが国の感冒の小児への標準的な治療法になっていると考えられる。

しかし、これらの投薬は、本当に小児のQOL(quality of life)を上げることにつながっているのだろうか？ここでは、抗菌薬の過剰投与の問題から、小児のプライマリーケア診療における様々な問題点を提示する。

### プライマリーケアにおける主な疾患と抗菌薬の意義

我々のグループは、2005年に外来小児科誌上で小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン—私たちの提案—を発表した<sup>1)</sup>。当ガイドラインの主旨は、耐性菌が激増するために抗菌薬による治療制限を行うものであった。その後、外来小児科学会を対象とした調査では、抗菌薬の適正使用が大幅に進んだ<sup>2)3)</sup>。また昨今の肺炎球菌の耐性化率の減少は、抗菌薬の適正使用が広がっていることを示唆するものである<sup>4)</sup>。しかし、こういったデータは適正使用の意識の高い施設からのものであり、一般の医療機関では抗菌薬の処方率はまだまだ高い。今後も適正使用のための啓

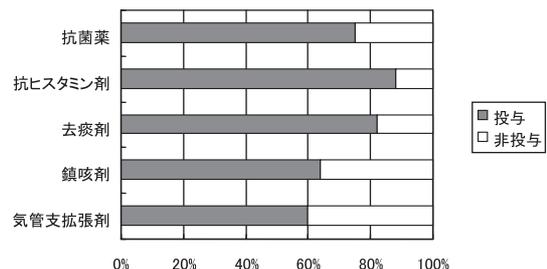


図1 かぜ症候群に対する投薬 (n = 157)

発は必要だと思われる。

我々のガイドラインの詳細はインターネット上の下記アドレスで閲覧できる。

<http://www004.upp.so-net.ne.jp/ped-GL/GL1.htm>

そのため、ここでは疾患別に簡単に抗菌薬の投与方針を述べる。

#### ①感冒

感冒は抗菌薬なしで自然治癒する。しかし、現実には多くの感冒児に抗菌薬は投与されている。これは、眼の前の患児の症状が、重症感染のはじまりではないか、細菌による二次感染をおこさないか、という危惧からであり、さらに、まれな重症細菌感染症を予防する目的であると思われる<sup>2)</sup>。

しかし、感冒に対して抗菌薬の有効性は認められず、副反応の出現率は有意に高いため、かえって患児のQOLを下げる事が示唆されている<sup>3)</sup>。また、細菌の二次感染の予防効果がないことも既にいくつものデータによって証明されている<sup>6)</sup>。目の前の患児が重症細菌感染症の初期であったとしても、経口抗菌薬の効果はほとんど期待できないばかりか<sup>7)</sup>、診断の遅れにつながる<sup>8)</sup>。感冒に紛れ込む重症感染症に対しては、抗菌薬処方よりも、慎重な経過観察(wait and see approach)のほうがより安全である。

#### ②咽頭扁桃炎

咽頭炎・扁桃炎は、高熱とともに扁桃に白色滲出物が付着することも多いため細菌感染とみなされやすいが、原因病原体の多くはウイルスである<sup>9)</sup>。A群β溶血性連鎖球菌(以下、溶連菌)感染症はリウマチ熱(以下、RF)や急性腎炎(以下、PSAGN)などの発症要因となるため、その予防目的で抗菌薬が処方されるが、溶連菌が咽頭炎・扁桃炎に占める割合は約16%と少なく<sup>9)</sup>、またRFやPSAGNの予防効果も明確ではない<sup>10)11)</sup>。

当疾患は病変部位を直接観察できるので所見がとりやすく、アデノウイルスや溶連菌などの迅速検査によって原因病原体の特定が可能となってきた。現状では溶連菌感染症が証明されれば抗菌薬投与が望ましいと考えられるが、それ以外の咽頭扁桃炎は、感冒と同じく慎重な経過観察で対応すべきである。

#### ③鼻副鼻腔炎

副鼻腔炎は特に乳幼児においては単独で炎症をきたすことは少なく、ここでは鼻副鼻腔炎として記載する。鼻副鼻腔炎は、膿性鼻汁を伴い、肺炎球菌やインフルエンザ菌などの多くの細菌が検出されるために、細菌性疾患と捉えられ、抗菌薬を投与することが一般的な治療になっている。しかし、小児の鼻副鼻腔炎に対する抗菌薬の効果は証明されているものではない。

鼻副鼻腔炎に対する大規模なランダム化比較試験

(以下、RCT)は何度か行われているが、最初はWaldら<sup>12)</sup>が1986年に発表したもので、2歳～18歳の副鼻腔炎患者を対象とし、30名にはAMPC、28名はAMPC-CVA、35名はプラシーボを投与したところ、10日間での治癒率はそれぞれ67%、64%、43%であり、統計学的に有意差があったため(P<0.05)、抗菌薬は有効であったと結論付けている。この結果を受けて、2001年に発表されたAAP(AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS)のガイドラインでは、細菌性副鼻腔炎の診断をしたうえでの抗菌薬投与を勧めている<sup>13)</sup>。

しかし、2001年にGarbuttら<sup>14)</sup>の行った調査では、AMPC投与群58名、AMPC-CVA投与群48名、プラシーボ投与群55名を比較検討し、14日間の投与で臨床的な改善は79%、81%、79%であり、各群間の差はなく抗菌薬の投与は臨床経過に影響しないと結論付けている。さらに2005年にはKristoら<sup>15)</sup>が画像診断で診断された4歳～10歳の鼻副鼻腔炎患者を対象に調べ、セフェム系抗生物質であるセフロキシム投与群とプラシーボで比較し、2週間後の臨床症状、画像診断ともに差がなかったことを報告している。

20年前の調査と近年の調査でなぜ抗菌薬の効果に差があるかは分からない。この間に衛生環境が改善したことや、乳幼児からの集団生活の普及など社会環境の変化が、感染の主因を細菌感染症からウイルス感染症に変化させたのかもしれない。いずれにせよ、現在では、小児の鼻副鼻腔炎に対し抗菌薬を投与しても、大きな効果はないと考えられる。

#### ④急性中耳炎

急性中耳炎は鼻副鼻腔炎と並び抗菌薬が投与されることの多い疾患である。これまで、わが国における急性中耳炎治療の基本は抗菌薬投与とされてきた。しかし、海外での数多くのRCTの結果から、抗菌薬の効果は極めて限定的である<sup>16)</sup>。急性中耳炎は原則として予後の良い疾患であり、自然治癒傾向が強いために、現在世界では抗菌薬の使用を制限した治療が行われるようになってきている。オランダでは1990年から抗菌薬を原則として使用せず、対症療法のみで経過観察を行う治療方針が実行されている<sup>17)18)</sup>。米国ではこれまで抗菌薬の投与を基本としてきたが、2004年の米国小児科学会のガイドラインでは抗菌薬の使用を制限する方針となっている<sup>19)</sup>。

わが国においても、深澤は自院での急性中耳炎患者375名の経過観察を行い、抗菌薬投与群と非投与群で治癒までの期間に差がないことを証明した<sup>20)</sup>。急性中耳炎の診療においても、一律に抗菌薬を投与する必要はなく、慎重な経過観察が最も重要である。

急性中耳炎の経過中には、乳様突起炎などの深部感染の続発に注意する必要があるが、発症頻度は無治療

で0.04%程度とされ<sup>21)</sup>、さらに経口抗菌薬の予防効果も明確ではない<sup>22)</sup>。わが国では医療機関へのアクセスが良く、慎重な経過観察で対処できると思われる。急性中耳炎に発熱を伴う場合には、潜在性菌血症の合併や菌血症に続発する細菌性髄膜炎などの深部重症細菌感染症に注意が必要である<sup>23)24)</sup>。

#### ⑤気管支炎

気管支炎は一つの疾病単位ではなく、その臨床的概念は極めてあいまいなものである。気管支炎の定義を教科書から引用すると、「急性気管支炎とは湿性咳嗽がみられ、発熱や胸部聴診所見にてラ音が聴取されることがあるが、胸部単純X線では明らかな異常陰影を認めない病態である。通常は乾性咳嗽、鼻汁などの上気道炎症状が先行する。」となっている<sup>25)</sup>。そのために感冒に引き続く遷延性の咳嗽の多くは気管支炎と診断されるが、プライマリーケアの現場で本当に気管支に病変があるかどうかを確かめる方法はなく、気管支炎とされている病態の中には多様な疾患が含まれると思われる。

病因病原体は大部分がウイルス（インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、ヒューマンメタニューモウイルスなど）であり、一部は肺炎マイコプラズマや肺炎クラミジア、百日咳菌とされている。気管支炎に対する抗菌薬の効果は、成人ではいくつかのRCTがあり病期をやや短縮するが、抗菌薬の副反応のデメリットを打ち消すほどの効果ではなく、気管支炎に対する抗菌薬の一律の投与は勧められないという結論になっている<sup>26)</sup>。小児でのRCTは数少ないが、抗菌薬の効果が証明されたものはない<sup>27)</sup>。なお、低年齢ではRSウイルスによる気管支炎が多く、最も重症度が高いが、抗菌薬の有効性は認められない<sup>28)</sup>。わが国においても、2006年に松本らは55例のRSウイルス感染症による入院例を検討し、抗菌薬を投与しないことが患児に不利益とはならなかったと述べている<sup>29)</sup>。

プライマリーケアの気管支炎診療で大切なのは細菌性肺炎やマイコプラズマ感染症などによる非定型肺炎との鑑別である。現在、重症の細菌性肺炎は減少しているが、一般状態で診断がつく。新生児や肺の基礎疾患、免疫機能の低下などが無い限り、肺炎と診断されてから治療を開始すべきである。肺炎マイコプラズマによる気管支炎は、学童や中高生では長引く咳の原因となるが<sup>27)</sup>、PCR法のデータによれば小児での頻度は急性気管支炎の6.3%（13/207）に過ぎず<sup>30)</sup>、また治療効果に関しても一定の見解はない。非定型肺炎を起こしても一般に軽症であり、診断後の治療で十分に間に合う。診断が気管支炎に留まる限り、原則として抗菌

薬は不要である。

なお、小児のプライマリーケアで見られる遷延性咳嗽の多くは鼻副鼻腔炎が原因となっている。咳嗽が長引く時には安易に気管支炎と診断せず、鼻副鼻腔に病変がないかを最初に鑑別する必要がある<sup>31)</sup>。

#### ⑥発熱

小児の発熱の大部分は自然に治癒するウイルス感染によるものだが、中には稀な重症細菌感染症が含まれる。多くの発熱児の中から重症細菌感染症を早期に診断し治療することは、小児の外来診療における最大の課題である。しかし、病初期には発熱のほかに症状や所見に乏しく、その原因を特定できない場合も多い。受診後に症状が顕在化し重症細菌感染症と診断される場合もある。わが国では、このようなフォーカス不明の発熱児に対して見逃しのリスクを恐れ一律に抗菌薬を処方する傾向にあった<sup>2)</sup>。

発熱の乳幼児の中には、診察のみでは診断できない潜在性菌血症の患者が約0.2%程度存在し、約70%は肺炎球菌が、約15%がインフルエンザ菌b型（以下、Hib）が原因となる<sup>32)</sup>。年齢が低いほど、体温、白血球数（好中球数）、CRP値が高いほど潜在性菌血症のリスクは高くなる。潜在性菌血症は放置するとその5~10%程度に細菌性髄膜炎などのより重症度の高い侵襲性深部細菌感染症が続発する<sup>33)</sup>。細菌性髄膜炎は生命に関わるため、特にプライマリーケアの医師にとっては訴訟リスクが高い。

発熱児に一律に抗菌薬を投与することで重症化リスクや訴訟リスクを減らすことができると考える医師は多いが、潜在性菌血症の段階で経口抗菌薬を投与しても、重症化を防ぐ効果は明らかではなく<sup>7)</sup>、また、あらかじめ抗菌薬を投与されていた児はかえって細菌性髄膜炎の予後を悪化させることが示唆されているために<sup>8)</sup>、訴訟リスクを減らせるものでもない。

発熱児の診療において、もっとも重要なのは治療ではなく、重症感染症のリスク評価である。後述するが、発熱児に一律に抗菌薬を投与することは、菌の耐性化のみならず、小児医療全体や個々の患者にとっても様々な不利益がある。

### 抗菌薬過剰投与の問題点

わが国ではプライマリーケアで抗菌薬が過剰投与されていることは疑いがない。しかし、それは子どもたちにとってどのような影響があるのだろうか？ここでは抗菌薬過剰投与による様々な問題点を考察する。

#### ①耐性菌の問題

わが国は世界でも有数の菌の耐性化が進んだ国となっている。我々は2003年12月から2006年の12月

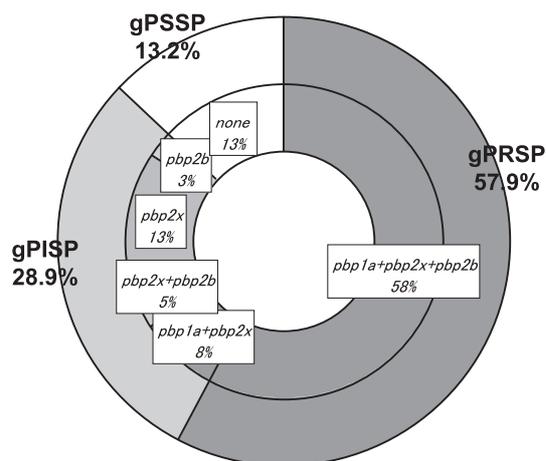


図2 菌血症由来肺炎球菌菌株の耐性遺伝子

までの期間、菌血症の原因となった肺炎球菌菌株のペニシリン結合蛋白の変異を調べた結果、極めて耐性化が進んでおり、特にセフェム系抗菌薬がその原因となっていることを示した(図2)<sup>34)</sup>。肺炎球菌だけでなく、インフルエンザ菌の耐性化も進んでいるが、これらの菌は保育所などの集団生活で容易に鼻咽頭へ定着し、保菌者がいつ菌血症から深部重症細菌感染症へと移行するかは予測できない。Hib ワクチンや結合型7価肺炎球菌ワクチン(以下、PCV7)の接種が始まっているが、2010年7月現在では両ワクチン共に任意接種であり、全ての小児が接種できるわけではない。高額なワクチンであるために、低所得の世帯ほどワクチンが接種しにくい状況となっている。

抗菌薬の過剰投与は、乳幼児の鼻咽頭の菌を高度に耐性化させてきた。耐性度の高い菌の保菌者となることは、重症化したときの治療を困難にするために、小児を危険にさらすことになる。乳幼児から老人へと耐性菌が広がれば、社会的インパクトはさらに大きい。たとえ Hib ワクチン、PCV7 が定期化されて接種率が向上したとしても、鼻咽頭での菌交代現象が起こり、ワクチンに含まれない菌が重症感染の原因となり、耐性化も進むことになる<sup>35)36)</sup>。ワクチンの導入とともに、抗菌薬の使用制限を行うことは重要である。

#### ②副反応の問題

ほとんどの抗菌薬は安全性が高く、稀なアレルギーなどを除き副反応は少ない。しかし、下痢は高頻度で見られ、ごく稀にはステイブンス・ジョンソン症候群などの重篤なアレルギー反応を起こすことがある<sup>37)</sup>。

また、集団生活を行っている乳幼児は反復する鼻副鼻腔炎と中耳炎が問題となり、長期間にわたり抗菌薬が投与されている児もいる。乳幼児期は腸内細菌叢が確立され、免疫学的に様々な抗体を産生する最も重要

な時期である。近年、アレルギー児が増えてきた原因として衛生仮説が証明されつつあり、大規模な疫学的調査から、低年齢で抗菌薬に曝露されると将来の気管支喘息などのアレルギー疾患のリスクが高まることはほぼ確実にようになってきている<sup>38)</sup>。このような観点からも抗菌薬の使用は最小限度とすべきである。

#### ③過剰診療による保護者の不安感の高まり

上記したように、プライマリーケアを受診する多くの小児患者に抗菌薬は不要である。にも関わらず抗菌薬が処方されることが多いのは、医療者がリスク回避をしたいと思うと共に、過剰治療に慣れた保護者が「薬を飲ませないと治らない。」と思ひこむことによって、抗菌薬を求めることも一因である。特に子どもが発熱したときの保護者の不安感は強い。

昨今、小児救急医療の維持が困難なほどに、小児の時間外患者が増えている。時間外患者のほとんどは発熱を主訴として受診する。発熱直後に受診した場合、医師も深部細菌感染症が除外できないため、発熱児に対して「念のため」に抗菌薬を投与するという医療行動が見られる。一律に抗菌薬を投与することは、保護者の「熱が出れば薬を飲まなければいけない。」という意識を作り、わが国の医療制度によるアクセスの容易さから、ますます発熱による受診行動を呼び起こすという悪循環を起こしている。感染症の流行時には、発熱の患者が小児救急機関に殺到しているが、これは小児救急医のみならず、小さな子どもを持つ保護者にとっても大変な負担となっている。

#### 抗菌薬過剰投与の原因

なぜ効果がないにも関わらず、これほどまでに抗菌薬が投与されているのか？現在の小児医療を取り巻く様々な問題点を述べる。

##### ①医学教育の問題

現在、プライマリーケアを担っているのは中小規模の病院の小児科外来と多くの小児科診療所である。多くの医師は大学病院や、地方の基幹病院、専門病院などで研修して治療の方法を学び、その後中小規模の病院に派遣されたり、診療所を開設することになる。この教育制度の欠陥は、研修を受ける大病院に集まる患者ほど特殊な疾患が多く、プライマリーケアの患者とは質が異なる点である。

大病院を受診する患者は重症が多く、原則として治療が必要である。一方、プライマリーケアを受診する患者のほとんどは自然治癒が期待できるため、治療は不要であり、医師の役割は治療が必要な患者を選別することとなる。このように、大病院とプライマリーケアの小児科外来は、本来異なる役割を持つものである。

しかしながら、大病院で研修を受けるときに学ぶのは主に治療の仕方であって、「どのような患者を治療すべきか？」という教育はほとんど行われていない。大病院で教育された医師が再教育されることなくプライマリー診療を行えば、どうしても治療が優先になり、発熱疾患に対して一律の抗菌薬を使うといった医療行動につながってしまうと思われる。

また、多くの小児科医が耳鼻咽喉科疾患の教育を受けていないことも問題である。感冒は、Rhinosinusitisと訳されるが、その本態はウイルスによる鼻副鼻腔炎である。診断のためには鼻腔粘膜所見や鼓膜所見を取るべきだが、多くの小児科医は咽頭所見、聴診所見だけで感染症を診断している。これでは上気道疾患を診ることができない。例えば、集団生活を送っている乳幼児は鼻副鼻腔炎による鼻性喘鳴を聴取することが多いが、鼻咽頭を意識することなく聴診のみで診断すれば、気管支炎や肺炎、喘息などの過剰な診断につながり、抗菌薬や気管支拡張剤などが投薬されることになる。プライマリーケアに関わる全ての小児科医は、耳鼻科疾患を理解し、上気道炎を意識しながら、診療しなければいけない。そのためには、耳鼻科疾患の診断、治療のトレーニングが必要だろう<sup>39)</sup>。

現在の小児科学は大病院主体で構築されてきた学問である。しかし、小児プライマリーケア診療は、専門性の高い大病院の診療体系とは異なるものである。今後はプライマリーケアにおける医学教育を充実させ、また、学会として小児総合医を育てていく必要があると思われる。

## ②医療制度の問題

わが国の医療制度はフリーアクセスかつ自己負担が極めて低いため、子どもに何らかの症状が出れば、多くの保護者は速やかに病院を受診する。このような医療制度は良い面もあるが、半面、過剰な受診行動と治療につながってしまい、様々な問題を起こすことになる。

発熱性疾患を例にあげて説明する。わが国では、小児の熱発後早期にプライマリーケアの医療機関を受診することが多い。発熱直後であればウイルス感染症であっても他に症状や所見に乏しく、原因を特定することが困難であるため、フォーカス不明の発熱が多くなる。フォーカス不明の発熱児の中には、症状だけでは診断できない潜在性菌血症が存在するが、発熱からの経過時間が短いほどその危険性は高くなる<sup>32)</sup>。わが国の小児プライマリーケア医は、局所症状が出現したり全身状態が悪化する前に医師が判断を迫られることになり、「念のため」の抗菌薬投与がされることが多いのだと思われる。

しかし、発熱児に対して抗菌薬を使用し、細菌性髄膜炎などの生命に関わる深部重症細菌感染症を予防す

ることは事実上不可能である<sup>40)41)</sup>。発熱児の診療においては、重症細菌感染症のリスク評価を行ったうえで、慎重な経過観察で対応するのが最良の医療である。

小児科医はリスク回避のため、保護者は安心のため、一律の抗菌薬投与を容認してきた。しかしここには子どもの立場に立った目線がない。我々小児科医は子どもの最大の利益のために行動すべきであって、子どもの立場に立った診療方針を選択しなければならない。

発熱で抗菌薬を投与された患者は、アクセスの容易さから、次も同様の症状が出れば抗菌薬を求めて受診することになるだろう。現在の医療制度の元、早期受診と過剰な治療が保護者の不安感を煽っている。このような治療と不安の連鎖を断ち切らなければいけない<sup>42)43)</sup>。

## ③ワクチンの問題

わが国はかつてはワクチンの先進国であった。しかし、副反応による訴訟が起こったことがきっかけで、ワクチンに対する国民の根深い不信感ができてしまい、新しいワクチンの導入や普及を妨げている。Hibワクチンは米国に20年遅れ、PCV7は米国に10年遅れ、近年になってようやく認可されている。我々の研究では、Hibによる菌血症は全国で年間3,400例程度<sup>44)</sup>、肺炎球菌による菌血症は年間18,000例程度発生していると推測される(表)<sup>34)</sup>。上記の如く、このような深部細菌感染症の発熱に対する医師と保護者双方の不安感が抗菌薬の過剰投与につながっているが、Hibワクチンに続き、PCV7が広く普及すれば、潜在性菌血症の約70%が予防できる(図3)。深部細菌感染症が大きく減少するために、医師も発熱のみを指標にして抗生物質を投与することはしなくなると予想される。

HibワクチンとPCV7が広く普及することで、治療と不安の連鎖という悪循環を断ち切ることが可能である。小児救急医と保護者の負担を減らすことができ、無駄な外来受診が減ることで医療費の削減にもつながると思われる。

## 抗菌薬以外の感冒診療への投薬について

わが国では医療制度の問題から小児患者が受診した場合に、抗菌薬以外にも多くの薬物が投与される。ここではいわゆる「風邪薬」として投与されることの多い薬物について、その効果と危険性を述べる。

### ①抗ヒスタミン剤

抗ヒスタミン剤は鼻汁や鼻閉を軽減するために投与されていると思われる。しかし、乳幼児に対して抗ヒスタミン剤を投与しても臨床的な改善はなく、副作用として眠気が見られる<sup>45)</sup>。また中耳炎に対して、抗ヒスタミン剤を投与すると、貯留液が粘調になり、膿の排

表 Hib と肺炎球菌の菌血症の頻度

Age Group (y)	Hib bacteremia	Pneumococcal bacteremia
< 2	108.2 (43.5 ~ 222.7)	665 (482 ~ 893)
2 ~ 4	30.9 (6.4 ~ 90.3)	103 (49.5 ~ 189)
< 5	61.8 (29.7 ~ 113.6)	328 (246 ~ 428)
		(Incidence per 100,000)
Total cases in Japan	3,399 (1,634 ~ 6,248)	18,040 (13,530 ~ 23,540)

※ Total cases per year is standardized to the population of Japan in 2005

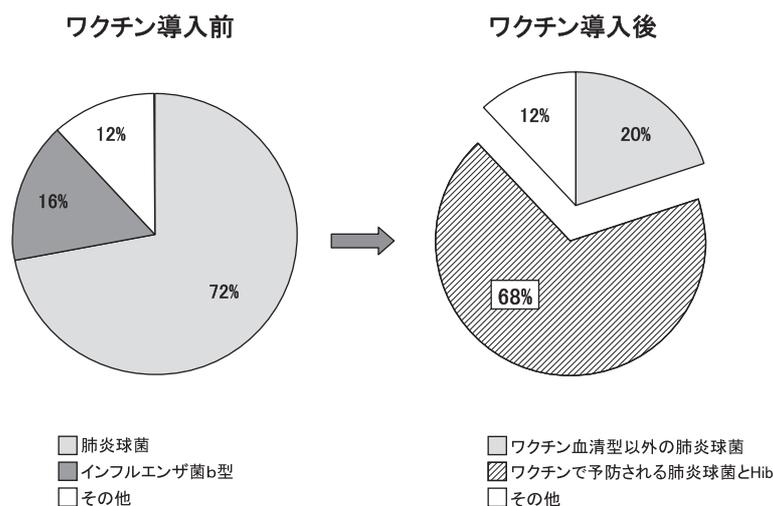


図3 Hib ワクチン, PCV-7 導入後に予防される割合

出が遅れることが証明されている<sup>46)</sup>。感冒の代表的な合併症である中耳炎や副鼻腔炎の治療の本体は、貯留した分泌物を排出することである。抗ヒスタミン剤は分泌物の排出を遅延させ、症状を遷延すると考えられるため、投与すべきではないと思われる。

近年、抗ヒスタミン薬がけいれん閾値を下げること<sup>47)</sup>、多動性障害がある児では、注意力低下を介して児の発達を抑制する可能性も示唆されている<sup>48)</sup>。感冒に投与しても効果がないばかりか、多くのデメリットがある。原則として、抗ヒスタミン剤を乳幼児の感冒に投与すべきではないと考えられる。

#### ②去痰剤

去痰剤は小児の肺炎で投与した場合に、症状の改善が早まるという効果があるが<sup>49)</sup>、十分なエビデンスとは言えない。また感冒への効果は不明である。

#### ③鎮咳剤

感冒ではしばしば咳嗽を合併し、それに対してはチペピジンヒベンズ酸塩（アスベリン<sup>®</sup>）やデキストロメトर्फアン（メジコン<sup>®</sup>）などの中枢性鎮咳剤が投与されることが多い。しかし、乳幼児に鎮咳剤を投与しても咳嗽を軽減する効果がないことが多くのRCTで明らかになっている<sup>50)</sup>。そもそも、咳嗽は体を守るための

反射であり、原則として止める必要はない。また、近年、米国で多くの突然死した児から鎮咳薬が検出されており、副作用である無呼吸や呼吸抑制と乳児突然死との関連が問題になっている<sup>51)</sup>。投与することによるデメリットがメリットを上回ると考えられる。

#### ④気管支拡張剤

感冒の経過中に分泌物が粘調になると、咳嗽が強くなり、喘鳴を伴うことも多いため、気管支拡張剤が投与されることがある。特に現在は貼付剤の気管支拡張剤が発売されており、服用の手間がないためか、乳幼児で投与されていることが多々ある。これは気管支喘息を見逃していないかという医師の恐怖心の裏返しであるのかもしれない。

明らかな気道閉塞を伴わない気管支炎に対する気管支拡張剤の効果は、1990年代に2つの信頼できるRCTが行われており、2006年にはSmucnyらによってメタアナリシスが行われている。その結果、投与した翌日から3日目までは有意ではないがプラシーボに比べ投与群の方が症状が遷延し、7日目では両群の効果が等しくなった。また、投与群では振戦などの副反応が多く見られており、小児の気管支炎に対し気管支拡張剤を投与することは、患児のQOLを下げるこ

示唆されている<sup>52)</sup>。

ウイルス性の喘鳴を伴い、細気管支炎と診断された場合に、気管支拡張剤がどの程度効果があるのかは長く議論されてきており、これまでに多くのRCTが行われてきた。2006年にはGadomskiらによって詳細なメタアナリシスが行われている。その結果、内服薬の投与は症状や酸素化の有意な改善は認めない。吸入で外来患者に投与した場合のみ、症状の改善と酸素濃度の上昇を認めるが、最終的な入院率には差はなく、その効果は一時的なものであるとしている。結論として、気管支拡張剤を投与するメリットがデメリットを上回るとは考えにくく、少なくとも初回の喘鳴でルーチンに投与すべきではないとしている<sup>53)</sup>。

気管支拡張剤は心血管系に作用するため、広く使われている薬の中では最も副作用が大きい。乳幼児の喘鳴の多くは細気管支炎などのウイルスによる気道閉塞であり、気管支拡張剤の効果が証明されるものではない。抗菌薬と同様、気管支拡張剤の投与基準は早急に見直す必要があると思われる。

#### 臨床研究の必要性

上述の如く、小児の感冒に対して様々な治療が行われている。発熱に対して抗菌薬が、鼻汁、鼻閉に対しては抗ヒスタミン剤が、咳嗽に対しては、鎮咳剤や気管支拡張剤が投与されることが多い。しかし、これらの治療で効果が証明されているものはない。多くの感冒は、治療に関わらず数日間の経過で自然治癒する。その間に投薬を行えば、投薬によって治癒したと思われることに注意が必要である。この思い込みは患者のみならず、プライマリーケアの多くの医師にも見られるものである。経験談の積み重ねが、現在の感冒に対する過剰診療を作り上げてきたことを忘れてはならない。

特に日本のような医療制度の下では、治療経験で医療行為の効果を述べることは危険である。ある治療が「効果がある。」と判断するのは、介入研究を行って治療群と非治療群の自然経過に差がある場合か、大規模な観察的研究から多変量解析で治療の有効性が示される場合である。

介入研究は実験的研究とも呼ばれ、患者をランダムに2群に分けて、治癒までの期間などを調べることで、薬の効果を見るものである。最もエビデンスレベルの高いのは、複数のRCTによるメタアナリシスとされているが、わが国の医療制度のもとで介入研究を行うことは難しい。一方、観察的研究は、研究者が積極的な介入を行わず、対象者自身の日常的な行動を調査する（観察する）ことで研究を行う手法である。近年、

多変量解析ソフトの進歩により、大規模な観察的研究が可能になり、海外では様々な臨床データが出されている。観察的研究はわが国の医療制度の下でも行いやすく、今後に現場から臨床データが多数出ること期待したい。

#### 社会環境の変化と小児の感染症

社会環境の変化は乳幼児の感染性疾患に大きく影響する。近年、国の施策により低年齢より保育所などで集団生活を行う乳幼児が増えている。免疫が十分でない年齢からの集団生活は、子ども達の間で様々な感染症が流行する原因となっている。

低年齢からの集団生活は、肺炎球菌やインフルエンザ菌の保菌者を増やすことにつながる<sup>54)</sup>。集団生活の影響がもっとも顕著に現れるのが耳鼻咽喉科疾患の増加である。鼻副鼻腔に菌を保菌することと、ウイルス感染を反復することにより、急性中耳炎や滲出性中耳炎、鼻副鼻腔炎が続く子どもが増えている。このような粘膜感染以上に重要なのが、潜在性菌血症などの深部感染症と、それに続発する重症細菌感染症の増加である。

保育サービスの充実が国の施策であるために、今後ますます同様の傾向が続くと思われる。時代に対応した感染症対策が望まれる。

#### 小児プライマリーケア診療を見直そう

これまで述べてきたように、上気道炎や感冒に対する治療にはエビデンスはほとんどない。プライマリーケアの小児科医は、来院した児の症状が強ければ、「何とかしなければならぬ。」という思いに囚われるのは当然であるが、治療を行う場合にはそのメリットとデメリットを十分に検討しなければならない。特に乳幼児に対する投薬の安全性は確立されたものではない。

Vernacchioらは1999年から2006年の間に、1年のうちのある週に、米国の子どもたちに感冒薬が投与されている割合をランダムに調べ、10%以上もの子どもたちが感冒薬を服薬していることを示した。第一世代の抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、消炎剤、去痰剤の順に多く、64%は複数の薬が投与されていた<sup>55)</sup>。Rimszaらは人口約600万人のアリゾナ州で、乳児の突然死のうち窒息や外傷を除いた48例中21例を詳細に検討し、10例で体内から感冒薬が検出され、突然死に関連している可能性が高いと述べている<sup>51)</sup>。

2007年に米国CDCが2歳未満の乳幼児への感冒薬の投与の有害事象について警告を出し<sup>56)</sup>、2008年1月には日本の厚生労働省にあたるFDAが2歳未満の乳

幼児への感冒薬の投与を止めるように勧告を出している<sup>57)</sup>。しかし、現在でも感冒に対する過剰治療は問題となっている。McQuillanらは全米の小児プライマリーケア医にアンケート調査を行い、高熱や全身状態の悪化、頬部痛などを伴わない感冒に対しどのような治療を選択するかを調査した。その結果、うっ血除去薬やステロイドの点鼻、抗ヒスタミン剤がしばしば投与されており、FDAの勧告を再認識すべきだと *Pediatrics* 誌上で警告している<sup>58)</sup>。

わが国では乳幼児医療費の自己負担額がきわめて低額であり、さらにフリーアクセスの医療制度から外来受診率は世界一高く、米国の4倍程度と考えられている<sup>59)</sup>。軽症の感冒でも病初期から医療機関を受診することが多いため、事態は米国と比較してより深刻である。

乳幼児の感冒を過度に治療することは、子どものQOLを落とし、保護者の子育ての負担を増す結果になることに注意が必要である。現在行われている様々な治療は、どれも大きな効果はなく、自然経過に影響することはほとんどない。我々小児科医は、プライマリーケアの限界を謙虚に保護者に伝え、現在行われている治療を再度振り返り、自省すべきではないかと考えられる。

#### まとめ～これからの小児プライマリーケアの進むべき方向～

現在は核家族化、少子化が進み、家族同士の関わりも薄くなっている。情報過多の割には子育ての実体験が少なく、保護者の不安感が増している。現在の医療制度では、プライマリーケアにおける過剰診療は避けがたいのかもしれない。

しかし、プライマリーケアの小児科医師の仕事は子育て支援にある。そのためには、治療ではなく診断が、投薬より説明が大切である。プライマリーケアを受診する子どもの病気のほとんどは、薬で治すのではなく、自然に治癒するのである。病気が治っていく過程を繰り返し体験し、保護者自身が子どもの病気や様々なトラブルに対応する力を育てるようにしなければいけない。私はこれを「子育て力」と呼んでいる。安易な投薬や治療は医療機関への依存心を増し、「子育て力」を削ぐことになるだろう。

最後に、ジョンズ・ホプキンス大学のJames A. Taylor博士の言葉を記す<sup>60)</sup>。

In Pediatrics, less is often better.

We need to work to change the perception of parents about the limitations of modern medicine so that they realize that “doing nothing” is often better

than “doing something” for their children.

謝辞 稿を終えるにあたり、ご指導、助言頂いた抗菌薬適正使用ワーキンググループの草刈章先生、武内一先生、深澤満先生、吉田均先生に深謝します。

#### 文 献

- 1) 小児外来診療における抗菌薬適正使用のためのワーキンググループ. 小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン—私たちの提案—. 外来小児科 2005 ; 8 : 57—84. <http://www004.upp.so-net.ne.jp/ped-GL/GL1.htm>
- 2) 草刈 章, 武内 一, 芳賀恵一, 他. 小児科外来における上気道炎診療調査 発病 72 時間以内の初診患者に対する抗菌薬使用状況. 外来小児科 2004 ; 7 : 122—127.
- 3) 吉田 均, 草刈 章, 武内 一, 他. 小児科外来における上気道炎患者への抗菌薬使用状況再調査. 外来小児科 2009 ; 12 : 2—9.
- 4) 小田中豊, 田辺卓也, 中島三和, 他. 2004 年以降のペニシリン耐性肺炎球菌検出率の動向. 日児誌 2010 ; 114 : 1048—1052.
- 5) 大宜見力, 喜瀬智郎, 佐々木尚美, 他. 上気道炎に対する抗菌薬の有効性の検討. 日児誌 2006 ; 110 : 526—530.
- 6) Gadomski AM. Potential interventions for preventing pneumonia among young children : lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 1993 ; 12 : 115—120.
- 7) Rothrock SG, Harper MB, Green SM, et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia? A meta-analysis. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 438—444.
- 8) Kaplan SL, Smith EO, Wills C, et al. Association between preadmission oral antibiotic therapy and cerebrospinal fluid findings and sequelae caused by *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1986 ; 5 : 626—632.
- 9) 武内 一, 深澤 満, 吉田 均, 他. 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. 日児誌 2009 ; 113 : 694—700.
- 10) Howie JG, Foggo BA. Antibiotics, sore throats and rheumatic fever. *J R Coll Gen Pract* 1985 ; 35 : 223—224.
- 11) Taylor JL, Howie JG. Antibiotics, sore throats and acute nephritis. *J R Coll Gen Pract* 1983 ; 33 : 783—786.
- 12) Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children : a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1986 ; 77 : 795—800.
- 13) American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline : management of sinusitis. *Pediatrics* 2001 ;

- 108 : 798—808.
- 14) Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 619—625.
  - 15) Kristo A, Uhari M, Luotonen J, et al. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis : a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 2005 ; 94 : 1208—1213.
  - 16) Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, et al. Antibiotics for acute otitis media : a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006 ; 368 : 1429—1435.
  - 17) Appelman CLM, Bossen PC, Dunk JHM, et al. Otitis media acuta. *NHG-Standaard. Huisarts Wet* 1990 ; 33 : 242—245.
  - 18) Appelman CLM, Van Balen FAM, Van de Lisdonk EH, et al. NHG-Standaard Otitis Media Acuta (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999 ; 42 : 362—366.
  - 19) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004 ; 113 : 1451—1465.
  - 20) 深澤 満. 急性中耳炎の予後に対する抗菌薬の初期投与および他のリスクファクターの関与. *外来小児科* 2009 ; 12 : 302—309.
  - 21) van Buchem FL, Peeters MF, van't Hof MA. Otitis media : a new treatment strategy. *Br Med J* 1985 ; 290 : 1033—1037.
  - 22) Van Zuijlen DA, Schilder AG. National differences in incidence of acute mastoiditis : relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : 140—144.
  - 23) 西村龍夫. 発熱を伴う急性中耳炎症例における occult bacteremia の発症頻度. *小児耳* 2006 ; 27 : 273—278.
  - 24) Schutzman SA, Petrycki S, Fleisher GR. Bacteremia with otitis media. *Pediatrics* 1991 ; 87 : 48—53.
  - 25) 山崎 勤. 気管支炎. 尾内一信編. 今日の小児治療指針. 14 版. 東京 : 医学書院, 2006 : 296—297.
  - 26) Smucny J, Fahey T, Becker L, et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 18 : CD000245.
  - 27) O'Brien KL, Dowell SF, Schwartz B, et al. Cough illness/bronchitis-principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998 ; 101 (suppl) : 178—181.
  - 28) Spurling GK, Fonseca K, Doust J, et al. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 24 : CD005189.
  - 29) 松本歩美, 細矢光亮, 杉山誠治, 他. RS ウイルス気道感染症の入院治療における抗菌薬の必要性に関する検討. *日児誌* 2006 ; 110 : 762—766.
  - 30) 諸角美由紀, 岩田 敏, 遠藤廣子, 他. *Mycoplasma pneumoniae* の迅速検索を目的とした PCR—小児呼吸器感染症検体を用いて—. *日治療法会誌* 2003 ; 51 : 289—298.
  - 31) 西村龍夫. 小児の長引く咳嗽に關与する副鼻腔炎の頻度. *日児誌* 2008 ; 112 : 31—35.
  - 32) 西村龍夫. 小児科開業医で経験した血液培養陽性例 25 例の臨床的検討. *日児誌* 2008 ; 112 : 1534—1542.
  - 33) Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice Guideline for the Management of Infants and Children 0 to 36 Months of Age With Fever Without Source. *Pediatrics* 1993 ; 92 : 1—12.
  - 34) 西村龍夫, 深澤 満, 吉田 均, 他. 小児科外来で経験した肺炎球菌 occult bacteremia 症例の臨床疫学的検討. *日児誌* 2008 ; 112 : 973—980.
  - 35) Steenhoff AP, Shah SS, Ratner AJ, et al. Emergence of vaccine-related pneumococcal serotypes as a cause of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 907—914.
  - 36) Peters TR, Poehling KA. Invasive pneumococcal disease : the target is moving. *JAMA* 2007 ; 297 : 1825—1826.
  - 37) 松本千鶴, 伊藤秀一, 原 智彦, 他. Azithromycin (AZM) 投与後に Stevens-Johnson syndrome (SJS) をきたした 1 例. *日児誌* 2001 ; 105 : 275.
  - 38) Marra F, Marra CA, Richardson K, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 2009 ; 123 : 1003—1010.
  - 39) 深澤 満, 絹巻 宏, 片山邦弘, 他. 小児科医のための中耳炎診療マニュアル. *外来小児科* 2000 ; 3 : 273—286.
  - 40) Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R, et al. Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia. *J Pediatr* 1994 ; 124 : 504—512.
  - 41) 武内 一, 深澤 満. インフルエンザ菌・肺炎球菌髄膜炎の早期スクリーニングの可能性. *日児誌* 2006 ; 110 : 1401—1408.
  - 42) 福井聖子, 後藤紀子, 藤岡雅司. 小児夜間救急に関する保護者の実態と意識調査. *日児誌* 2007 ; 111 : 1573—1585.
  - 43) 広野優子. 保護者はなぜ不要な救急外来受診をするのか?—電話相談の分析から—. *外来小児科* 2009 ; 12 : 90—94.
  - 44) 西村龍夫, 深澤 満, 吉田 均, 他. b 型インフルエンザ菌菌血症・髄膜炎の発症頻度. *日児誌* 2008 ; 112 : 1373—1378.
  - 45) Clemens CJ, Taylor JA, Almquist JR, et al. Is an antihistamine-decongestant combination effective in temporarily relieving symptoms of the common cold in preschool children? *J Pediatr* 1997 ; 130 : 463—466.
  - 46) Chonmaitree T, Saeed K, Uchida T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the effect of antihistamine or corticosteroid treatment in acute otitis media. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 377—385.
  - 47) Takano T, Sakaue Y, Sokoda T, et al. Seizure susceptibility due to antihistamines in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2010 ; 42 : 277—279.
  - 48) 平谷美智夫. 多動性障害合併アトピーへの抗ヒスタミン・抗ア剤は注意力低下を介して児の発達

- を抑制する可能性がある。アレルギー 2001 ; 50 : 269.
- 49) Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 17 : CD006088.
- 50) Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics* 2004 ; 114 : e85—90.
- 51) Rimsza ME, Newberry S. Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications. *Pediatrics* 2008 ; 122 : e318—322.
- 52) Smucny J, Becker L, Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; 18 : CD001726.
- 53) Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; 19 : CD001266.
- 54) 武内 一, 山上佳代子, 嶋田 聡. 保育園入園1年間での上咽頭培養の変化 Hib 抗体測定結果にも言及して. *小児感染免疫* 2007 ; 19 : 399—403.
- 55) Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, et al. Cough and cold medication use by US children, 1999-2006 : results from the slone survey. *Pediatrics* 2008 ; 122 : e323—329.
- 56) Disease Control and Prevention (CDC). Infant deaths associated with cough and cold medications—two states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007 ; 56 : 1—4.
- 57) U.S. Food and Drug Administration HP <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01778.html>
- 58) McQuillan L, Crane LA, Kempe A. Diagnosis and management of acute sinusitis by pediatricians. *Pediatrics* 2009 ; 123 : e193—198.
- 59) Organisation for Economic Co-operation and Development HP <http://lysander.sourceoecd.org/v1=7512296/cl=13/nw=1/rpsv/health2007/4-8.htm>
- 60) Taylor JA. Oral rehydration : in pediatrics, less is often better. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 ; 158 : 420—421.
-