

呼吸器疾患の診断と治療 — 最近の進歩 —

2. 市中肺炎

札幌医科大学医療人育成センター教育開発研究部門
准教授

白鳥正典

1. 市中肺炎と医療・介護関連肺炎

肺炎は肺実質の急性かつ感染性の炎症であり、平成23年人口動態統計では脳血管疾患を抜いて死因の第3位になった重要な疾患である¹⁾。肺炎の診断は特有の臨床像（発熱、咳嗽、喀痰、胸痛など）に基づいて行われ、胸部X線検査による陰影の出現で確認される。原因微生物の種類、重症度、予後の面から、病院外で発症した肺炎を市中肺炎（community-acquired pneumonia；CAP）と入院48時間以降に病院内で発症した院内肺炎（hospital-acquired pneumonia；HAP）の2つに分類され、各々のガイドラインが出版されている²⁾³⁾。院内肺炎は基礎疾患を持ち免疫能や全身状態など患者の条件が悪く、また、MRSAをはじめとする耐性菌が原因菌になることが多く重症化しやすい。

日本では、自宅での要介護者や介護老人保健施設などの入所者に発症する肺炎を上記の定義からこれまでは市中肺炎として扱っていたが、患者は高齢であり基礎疾患を有することが多く、また、脳血管障害後遺症などによる誤嚥性肺炎のリスクが高いこと、原因微生物が市中肺炎と院内肺炎の両者の性質を有すること、などから、医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare-associated pneumonia；NHCAP）として分類し、2011年にガイドラインが作成、出版され、その中で表1のように定義された⁴⁾。その中には

表1 医療・介護関連肺炎（NHCAP）の定義

1. 精神病床を含む長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している
2. 90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、免疫抑制薬等による治療）を受けている

* 3. の介護の基準とはPS3（限られた自分のまわりのことしかできない、日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす）以上を目安とする。
1.～4. の1項目でも該当すればNHCAPと判断する。
(文献⁴⁾より引用改変)

透析や化学療法などで通院している外来患者も含まれており、これまでCAPとされていた患者の一部がNHCAPとして定義され、その数が少なくないことは日常診療からも推測できる。これらの3つのガイドラインから現在の肺炎の分類が表2のように分けられたと考えられる。

2. 市中肺炎の重症度

市中肺炎ガイドラインでは、A-DROPシステムを用いた重症度を示している。A-DROPとは、年齢（age）、脱水（dehydration）、呼吸状態（respiration）、意識状態（orientation）、血圧（pressure）の5つの指標の頭文字からなり、各々の基準を定め、5項目中いずれも該当しないものを軽症、1つまたは2つが該当するものを中等症、3つが該当するものを重症、4つまたは5つが該当するもの、および、ショックがあるものを超重症として、重症度を分類した（表3）。この重症度分類はその後の治療の場の決定に用いられ、軽症は外来治療、中等症は外来または入院治療、重症は入院治療、超重症はICUへの入院を勧めている。これまで入院比率が高かった肺炎に関して、本ガイドラインで外来治療の適応条件を明確化したことで、医療費の抑制や院内感染リスクの軽減、DPC導入による入院病床の効率的運用といったメリットがあるものと考えられる⁵⁾。

3. 検査方法の進歩；遺伝子検査と迅速検査

原因微生物の同定にもっとも簡便な方法は喀痰検査である。塗抹検査（グラム染色）での検出率は実施者により差が大きいこと、培養検査結果の判明まで数日を要することが問題ではあるが、初期治療（エンピリック治療）が無効であった際の次の抗菌薬の決定には原因微生物の同定や薬剤感受性が重要な情報であることから、治療開始時期には実施すべき検査であることは言うまでもない。また、肺炎との鑑別という観点から肺結核を代表とする抗酸菌感染症を念頭におくことを忘れてはならず、胸部画像検査で上肺野優位の陰影で粒状影や空洞影を認める際は喀痰抗酸菌検査を考えるべきである。

病原微生物の検出において、より鋭敏なDNAプ

表2 発症の場や患者の状態からみた肺炎の分類

| 肺炎の分類 | 患者 |
|------------------|----------------------------------------------------------|
| 市中肺炎（CAP） | 健常者 軽度の基礎疾患を有する |
| 医療・介護関連肺炎（NHCAP） | 血管内治療による通院 90日以内の入院歴 要在宅介護者 介護施設入所者 療養病床入院患者 |
| 院内肺炎（HAP） | 一般病床入院患者 |

ローブ法やPCR法を用いた遺伝子検査が普及してきた。結果は最短で1～2日あれば得られるが、検査に提出される検体数が少なく頻繁に実施されないため、急ぐ際は結果の判明日を検査室や検査センターに確認すべきである。代表的なのは結核菌、非結核性抗酸菌に対する遺伝子検査であり、肺炎との鑑別や入院患者においては院内感染対策として上述した喀痰抗酸菌検査とともに遺伝子検査の実施も考慮する必要がある。また、検査室において培養が困難なクラミドフィラ（クラミジア）・ニューモニエやニューモシスチス・イロベチ（以前のカリニ）、培養に時間を要するマイコプラズマやレジオネラの確定診断にPCR法が重要と考えるがいずれも保険収載はされていない。

血液中の特異抗体検査による原因微生物の同定には数日を要する。加えて、ペア血清による抗体価上昇を認めることが診断に必要なため、確定診断にはさらに時間を要する。マイコプラズマ肺炎に対する特異IgM抗体検出にイムノカードによる迅速診断が可能となり、発症早期から上昇する特異IgM抗体を検出することができるが、健常成人の約30%に既感染によるIgM抗体保有者（偽陽性例）が存在することが報告されている⁶⁾。クラミドフィラ（クラミジア）・ニューモニエに関しては、従来、ペア血清でIgG抗体とIgA抗体の上昇を見ていたが、より早期に上昇するIgM抗体の測定が可能になり、幾分、診断の短縮が可能になった。

最近では迅速検査により早期に原因微生物を同定することが可能となっている。もっとも普及しているのは呼吸器検体を用いたインフルエンザウイルス検査である。市中肺炎の原因微生物として重要な肺炎球菌とレジオネラに関しては患者尿を用いた特異尿中抗原検査が実施されている。肺炎球菌では15分程度で検出が可能であり、尿中抗原検出キット（Binax NEO *Streptococcus pneumoniae*）の感度は70.4%、特異度は89.7%と特異度に優れた検査であるといえる⁷⁾。レジオネラでは検査方法により15

分～3時間の時間を要する。レジオネラによる市中肺炎の50～90%を占める血清型1のみを検出するものがあるため、検査方法により結果の解釈には注意を要する。血清型1を対象とした尿中抗原検出キット（Binax Now *Legionella*）の感度は79.7%、特異度は97.1%と高いものであった⁸⁾。

血中のプロカルシトニンは全身性炎症反応症候群（SIRS）、特に感染性SIRSで上昇することが証明されており⁹⁾、さらに細菌性肺炎とウイルス性肺炎との鑑別に有用であることが報告されている¹⁰⁾。測定キットによる迅速診断が可能であり、今後、重症細菌性肺炎とウイルス性肺炎、間質性肺炎の急性増悪などとの鑑別への応用が期待される。

4. 治療の進歩；PK/PD理論に基づく投与法

市中肺炎治療の基本は抗菌薬による治療である。適切な治療を行うためには、原因微生物の同定と薬剤感受性検査が重要であるが、有意な原因微生物を検出しない、または、結果を得るのに数日を要することがあり、その際のエンピリック治療における抗菌薬の選択は、原因微生物の統計学的頻度に基づいて行うことになる。市中肺炎の原因微生物としては、肺炎球菌が最も多く、次いでインフルエンザ桿菌、マイコプラズマ、そしてクラミドフィラ（クラミジア）・ニューモニエが続き、この4つの菌種で全体の40～70%を占める²⁾。前2者は細菌性肺炎に、後2者は非定型肺炎（異型肺炎）に各々分類され有効な抗菌薬が異なる。

欧米のガイドラインでは細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を問題にしていない。年齢に関わらず非定型肺炎の患者が存在すること、臨床像や胸部X線所見での鑑別が困難であること、両者の混合感染例が存在すること、などが理由に挙げられるが、欧米では肺炎球菌に対するマクロライド系抗菌薬の耐性が少なく、細菌性、非定型の両肺炎に有効な同薬剤がエンピリック治療に用いられるため両者の鑑別の意義が少ない。一方で日本では肺炎球菌に対するマクロライド薬の耐性が進んでいること、両者に対して有効なニューキノロン薬の安易な使用が肺炎球菌のキノロン耐性の増加を助長させること、などの理由から、両者の鑑別を優先している。

非定型肺炎の鑑別項目として、1)年齢が60歳未満、2)基礎疾患がない、あるいは軽微、3)頑固な咳嗽がある、4)胸部聴診上、所見が乏しい、5)喀痰がない、あるいは迅速診断で原因微生物らしきものがない、6)末梢血白血球数が10,000/ μ L未満、という6項目を挙げ、1)から5)までの5項目中3項目以上を満たす場合（感度83.9%、特異度87.0%）、もしくは、6項目中4項目以上を満たす場合（感度77.9%、特異度93.0%）、非定型肺炎を疑う²⁾。非定型肺炎を除外できれば、外来におけるエンピリック治療として、基礎疾患や危険因子がない場合は β ラ

表3 A-DROPシステムと市中肺炎の重症度分類

| A-DROPシステムとその基準 | |
|---------------------------|----------------------------------------------------|
| Age(年齢) | 男性70歳以上、女性75歳以上 |
| Dehydration(脱水) | BUN 21 mg/dLまたは脱水あり |
| Respiration(呼吸状態) | SpO ₂ 90%以下(PaO ₂ 60 Torr以下) |
| Orientation(意識状態) | 肺炎由来の意識障害 |
| Pressure(血圧) | 血圧(収縮期) 90 mmHg以下 |
| A-DROPシステムに基づいた市中肺炎の重症度分類 | |
| 軽症 | 上記5項目のいずれも該当しない |
| 中等症 | 上記項目の1つまたは2つが該当 |
| 重症 | 上記項目の3つが該当 |
| 超重症 | 上記項目の4つまたは5つが該当 ただし、ショックがあれば1項目のみでも超重症とする。 |

(文献²⁾より引用改変)

クタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬もしくは高用量ペニシリン系抗菌薬の投与を基本とし、高齢者や軽度の基礎疾患のある場合はβラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン薬にマクロライド系またはテトラサイクリン系経口薬を加える。外来で頻用されるニューキノロン系経口薬は、慢性の呼吸器疾患を有したり、近い時期に抗菌薬投与を受けたり、ペニシリンアレルギーがある場合に推奨されている。これは、ニューキノロン系経口薬の安易な使用を抑える目的がある。外来での点滴治療として、半減期の長いセフトリアキソンがガイドラインでは挙げられている。非定型肺炎にはβラクタム系抗菌薬が無効なため、マクロライド系あるいはテトラサイクリン系抗菌薬を用いる。なお、入院患者のエンピリック治療や原因微生物が決定された際の抗菌薬治療は市中肺炎ガイドラインを参照されたい。

抗菌薬の投与方法に関しては、薬物血中濃度をベースに薬物体内動態 (pharmacokinetics; PK) と薬物の作用 (pharmacodynamics; PD) から適切な用法・用量を考えるPK/PD理論に基づいた投与方法が普及してきている。ひとつは濃度依存性に抗菌力を示す薬剤に関して、血中濃度のピークを上昇させる投与方法であり、ニューキノロン系、マクロライド系、アミノグリコシド系抗菌薬が該当する。もうひとつは時間依存性に抗菌力を示す薬剤に関して、原因微生物の最小発育阻止濃度 (MIC) を超える薬物血中濃度を出来るだけ長時間維持する投与方法であり、ペニシリン系やセフェム系といったβラクタム系抗菌薬が該当する。

前者に該当するニューキノロン系抗菌薬ではレスピラトリーキノロンと呼ばれる呼吸器臓器への移行性が高い薬剤の1回投与量を増やすことで効果を得ている。マクロライド系抗菌薬では半減期の長いアジスロマイシン (AZM) の単回投与可能なドロップ製剤の開発により、高い血中濃度を得るばかりでなくMICを超える血中濃度を長時間維持することが可能となった。AZMは注射薬も販売され今後の肺炎治療への寄与が期待される。一方、後者に該当するペニシリン系抗菌薬では、1回投与量は変わらないが投与回数を増やすことで1日の投与量を増加させ、血中濃度がMICを超える時間を延長させ効果を得る。最近ではスルバクタム・アンピシリンにおいて、投与回数を1日2回から4回とし、2倍の1日投与量が承認された。

新規抗菌薬の開発が滞っている印象が強いが、PK/PD理論に基づいた用法、用量の改善により、既存の抗菌薬により確実な効果を得ること、さらに耐性菌増加の抑制につながることを期待される。

文献

- 1) 厚生労働省. 平成23年 (2011) 人口動態統計 (確定数) の概況.
(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/>).
- 2) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会、東京、2007.
- 3) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人院内肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会、東京、2008.
- 4) 日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン作成委員会: 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会、東京、2011.
- 5) 中浜 力. 市中肺炎 ガイドラインに基づいた外来治療. *Medical Practice*, 26 (7) : 1070-1079, 2009.
- 6) 成田光生. マイコプラズマ感染症診断におけるIgM抗体迅速検出法の有用性と限界. *感染症誌*. 81 : 149-154, 2007.
- 7) Gutiérrez F, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis*. 36 (3) : 286-292, 2003.
- 8) Helbig JH, et al. Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax *Legionella* Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest *Legionella* Urine Antigen EIA. *J Med Microbiol*. 50 (6) : 509-516, 2001.
- 9) Aikawa N, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Inf Chemother*. 11 : 152-159, 2005.
- 10) Sangil A, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia among adults in an H1N1 pandemic year : the role of respiratory viruses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Epub May 02, 2012.