

□ 総 説 □

肺炎の抗菌化学療法

—市中肺炎を中心に—

金 光 敬 二^{*1} 松 川 周^{*2} 賀 来 満 夫^{*1}

ABSTRACT

Antimicrobial Chemotherapy for Community-acquired Pneumonia

Keiji KANEMITSU, Syu MATUKAWA* and Mitsuo KAKU

^{*1}Department of Molecular Diagnostics, Tohoku University Graduate School of Medicine,
980-8574, Sendai^{*2}Department of Intensive Care Unit, Tohoku University Hospital, Sendai, 980-8574, Sendai

Community-acquired pneumonia (CAP) is defined as pneumonia acquired outside of the hospital setting. Elementarily, patients with nosocomial pneumonia are immunocompromised. However, almost patients with CAP are immunocompetent. Etiology of CAP differed from that of nosocomial pneumonia. Most and second most frequent bacteria of CAP are *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, respectively. It is problematic that drug-resistant strains of these organisms are increasing worldwide. We must choose adequate antimicrobial agents especially for severe pneumonia caused by penicillin resistant *S. pneumoniae* and β -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae*.

Also, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, and *Coxiella* are very important pathogens that cause atypical pneumonia among CAP. These causative organisms are not susceptible for β -lactams and aminoglycosides, but macrolides, tetracyclines and quinolones. So, early differential diagnosis is needed before the exacerbation of pneumonia occur. In case of severe pneumonia, antimicrobial agents effective to atypical pathogens, such as macrolides, might be added to another regimen, if atypical pneumonia cannot be denied completely.

Antimicrobial agents should be chosen by underlying disease, severity and other conditions of the patient after differential diagnosis between bacterial pneumonia and atypical pneumonia.

1. はじめに

肺炎は、その解剖学的特性などから尿路感染症とならんで最も多い感染症である。米国においては、1年間に400万人が肺炎に罹患し60万人が

入院している。そして抗菌薬 (antimicrobial agents) の進歩にもかかわらず6番目の死亡原因となっている。本邦では「国民衛生の動向」によれば死因の第4位を占める。肺炎の治療は、酸素療法を初めとする呼吸管理も重要であるが、その基本は抗菌薬療法であることは言うまでもない。肺炎は、市中肺炎 (community-acquired pneu-

^{*1} 東北大学大学院病態制御学講座分子診断学分野^{*2} 東北大学医学部附属病院集中治療部

monia : CAP) と院内肺炎 (hospital acquired pneumonia, nosocomial pneumonia) に大きく分類されるが、これらの起炎菌の疫学、患者背景などに違いがみられるためその治療も異なってくる。本稿では市中肺炎の治療を中心に概説する。

2. 市中肺炎と院内肺炎

肺炎を発症した時に一般の社会環境にいたか入院中であつたかにより肺炎を市中肺炎 (community-acquired pneumonia : CAP) と院内肺炎 (hospital acquired pneumonia, nosocomial pneumonia) に大別する。米国胸部疾患学会では、入院後 48 時間を経過したものを院内肺炎としている。このほか米国では、nursing home-acquired pneumonia として別に疫学調査を行う場合も多い。いずれにせよこれらのカテゴリーにより病因 (etiology) に違いがみられる¹⁾。また患者背景も

異なるためおのずと選択される抗菌薬にも違いがみられる。基本的には市中肺炎の場合患者は immunocompetent であり、院内肺炎の場合は immunocompromised であることが多い。

3. 市中肺炎の病因 (etiology)

外来における起炎菌の検索は十分でなく市中肺炎全体の頻度を示すデータは乏しい。図 1 に入院を要した諸外国での市中肺炎の起炎菌の頻度を示す²⁾。同様に図 2 に本邦での報告を示す³⁾。図 1 と図 2 では若干異なるがこれは地域的特性以外にも検査法の違いや検査を行う頻度などが影響している。

4. 細菌性肺炎と非定型肺炎

図 1, 2 で明らかなように市中肺炎の起炎菌には一般細菌以外にもマイコプラズマ、クラミジ

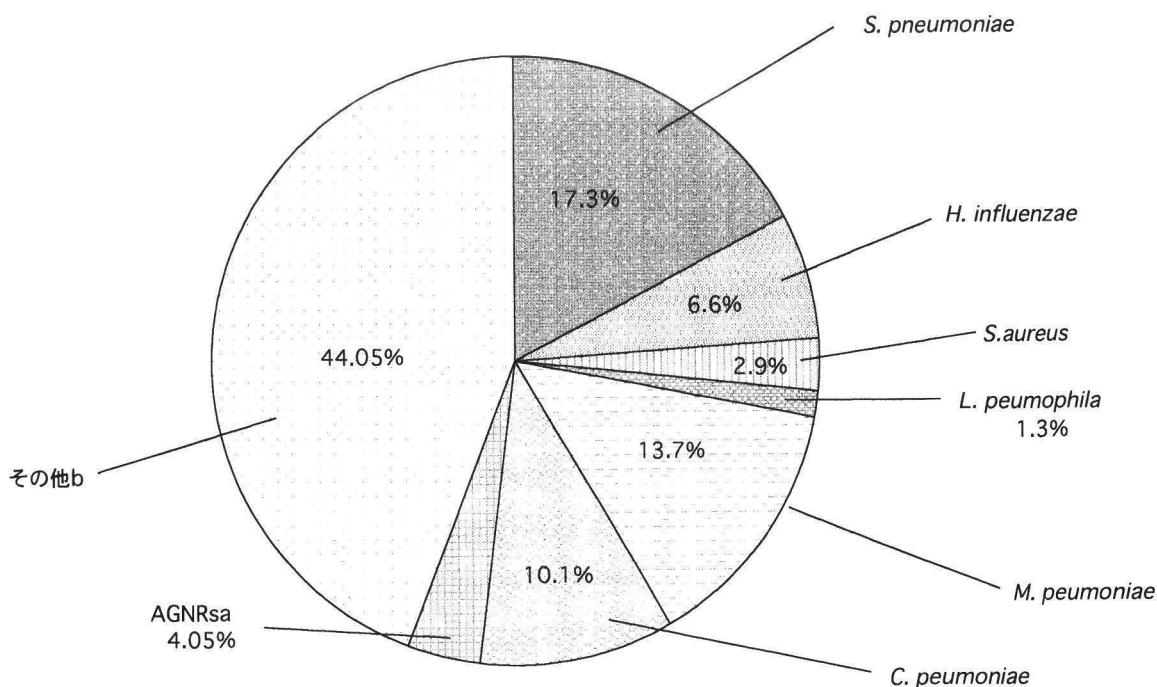


図 1 市中肺炎の起炎微生物別分離頻度 (諸外国)

a AGNRs : aerobic gram-negative rods.

b ほとんどのものは検出不能と考えられる。

(Mandell LA, Marrie TJ, Grossman PF, et al : Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia : an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Clin Infect Dis 31 : 383-421, 2000 から作図)

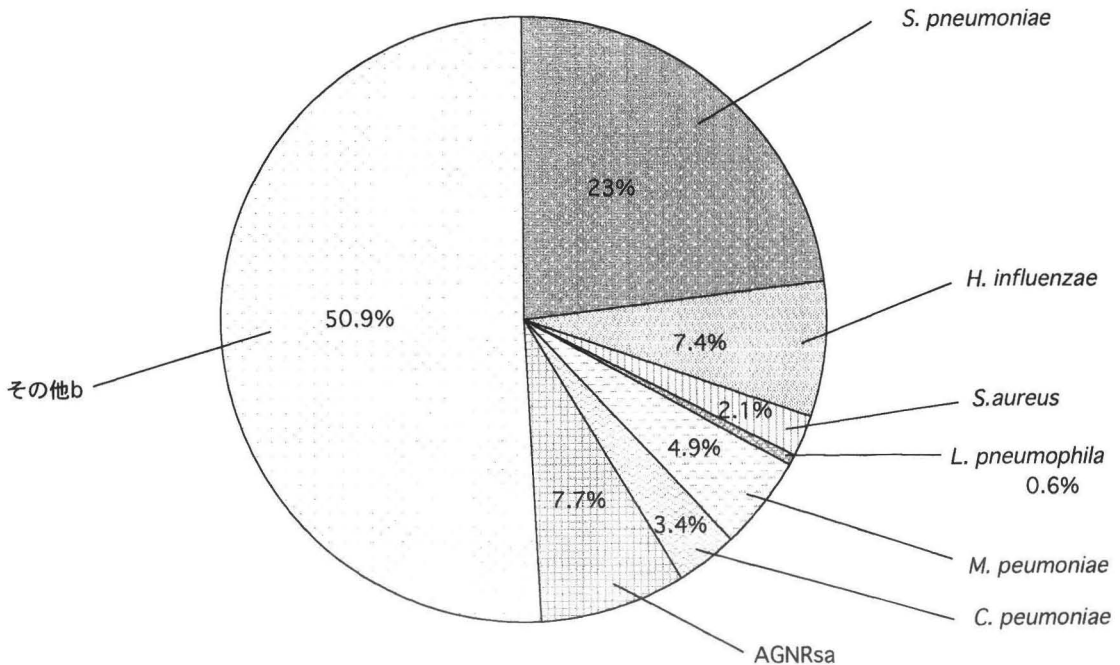


図 2 市中肺炎の起炎微生物別頻度 (日本)

a AGNRs : aerobic gram-negative rods.

b ほとんどのものは検出不能と考えられる。

(Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al : Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients ; a 3-year prospective study in Japan. Chest 114 : 1588-1593, 1998 から作図)

ア、レジオネラ、コクシエラと非定型肺炎の病原体 (atypical-pathogen) も多く含まれる。図 1, 2 では入院を要した市中肺炎での分離頻度であるが、外来ではマイコプラズマなどはさらに増加しているものと思われる。これらの atypical-pathogen に対してはペニシリン薬やセファロスポリン薬などの β -ラクタム薬、アミノグリコシド薬は無効でありその鑑別は重要である。

5. 市中肺炎の治療方針

市中肺炎を診断する際、臨床症状、呼吸困難、胸部 X 線写真、動脈血ガス分析、CRP 値、白血球数などから重症、中等症、軽症を総合的に判断し、外来で治療可能か入院の適応かを決定する。つぎに、細菌性肺炎か非定型肺炎の鑑別を行うことがポイントである。このとき日本呼吸器学会の「呼吸器感染症に関するガイドライン」(成人市中肺炎診察の基本的な考え方) を参考にすることもできる。表 1 に細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を

示す⁴⁾。また、この他海外渡航歴や循環式浴槽・温泉、ペット歴などについても十分聴取する必要がある。また、起炎菌を決定するための最も重要な検査は喀痰のグラム染色である。検鏡で優位な細菌が確認され白血球の貪食像が見られれば臨床的意義は高い。喀痰の喀出困難な患者や唾液の多い質の悪い喀痰では、このような典型的な所見は得られない。しかし、非定型肺炎であるために所見が得られないという可能性も考えておかなければならない。喀痰における、「検体の質」については Geckler の分類が用いられる。表 2 に Geckler の分類を示す。その他の検体として気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF)、経気管穿刺 (transtracheal aspiration : TTA) による採痰なども必要に応じて用いられるが、喀出痰と比較して口腔内常在菌の混入がなく診断的意義が高い。

抗菌化学療法には、起炎菌が不明な場合の empiric therapy と起炎菌が特定された場合の

表 1 細菌性肺炎群と非定型肺炎群の鑑別

症状・所見		1. 60 歳未満である	
		2. 基礎疾患がない，あるいは軽微	
		3. 肺炎が家族内，集団内で流行している	
		4. 頑固な咳がある	
		5. 比較的徐脈がある	
		6. 胸部理学所見に乏しい	
検査成績		7. 末梢白血球が正常	
		8. スリガラス状陰影または skip lesion である	
		9. グラム染色で原因菌らしいものがない	
鑑 別		非定型肺炎群	細菌性肺炎群
症状・所見	6 項目中	3 項目中以上	2 項目中以上
症状・所見 および検査成績	9 項目中	5 項目中以上	4 項目中以上

表 2 Geckler の分類
喀痰塗抹標本の品質評価

群	細胞数/1 視野 (100×)	
	白血球	扁平上皮細胞
6	<25	<25
5	>25	<10
4	>25	10~25
3	>25	>25
2	10~25	>25
1	<10	>25

focused antimicrobial therapy とがある。起炎菌の推定ができず empiric therapy を行う場合は必ず非定型肺炎を念頭に置いておかなければならない。また empiric therapy を行った場合，治療効果の判定を遅くとも 3 日後には行って抗菌薬を継続するのか変更するのかを再考しなければならない。そのためにもグラム染色，喀痰培養，血液培養，PCR 法，抗体検査など必要に応じて行っていく。治療効果の判定にあたっては日本化学療法学会臨床評価法を参考にすることができる。

6. 市中肺炎の empiric therapy

市中肺炎の治療は，患者の重症度，基礎疾患，合併症，抗菌薬の剤型（注射薬か経口薬）などを考慮する必要がある。臨床実地上 empiric ther-

apy を行う時，大きく 2 つの場合が想定される。すなわち，非定型肺炎を含めて起炎菌がまったく推定できない場合と細菌性肺炎らしいが起炎菌は推定できない場合である。

前者の場合，中等症以下の肺炎であればマクロライド薬やキノロン薬を経口で用いるのが一つの方法である。特に市中肺炎で分離頻度の高い肺炎球菌やインフルエンザ桿菌に抗菌力を持ちながら非定型肺炎にも優れた抗菌力をもつ azithromycin などのニューマクロライド薬を用いる。キノロン薬を用いる場合は，グラム陽性菌に対し抗菌力が増強され非定型肺炎にも有効なニューキノロン薬が推奨されている。諸外国では，gatifloxacin⁵⁾，moxifloxacin⁶⁾，trovafloxacin⁷⁾などのニューキノロン薬や新規抗菌薬である telithromycin⁸⁾も用いられている。重症の場合は，広域ペニシリン薬，第 3 世代セフェム薬あるいはカルバペネム薬に erythromycin か minocyclin の 2 剤をいずれも注射薬で併用する。あるいは penicillin G か ampicillin とアミノグリコシド，マクロライド薬の 3 剤で治療する⁹⁾。

後者の場合は中等症以下であれば，ペニシリン薬である ampicillin や β ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン薬あるいは第 3 世代の経口セフェム薬が用いられる。マクロライド薬やニューキノロン薬も使用可能である。重症の場合，広域ペニシリン薬，第 3 世代セフェム薬かカルバペネム薬を

用いる。しかし、これにアミノグリコシド薬やグリコペプチド薬などを加えることもある。

7. 市中肺炎の focused antimicrobial therapy

市中肺炎のなかで重要な起炎菌の疫学および治療について述べる。その起炎菌の耐性菌の動向を把握することと患者の病態とリスク評価によって使用する抗菌薬を選択することになる。

1) 肺炎球菌

肺炎球菌は、図1, 2で明らかなように市中肺炎の起炎菌の中で最も頻度が高い。喀痰のグラム染色でグラム陽性のランセット型を示す双球菌が検鏡できれば診断は容易である。また、ほとんどの株が好中球の貪食に抵抗する莢膜を保有しており病原性も高いことからしばしば重症化する場合も多い。現在、肺炎球菌性肺炎の治療上最も注目されているのは耐性菌の増加である。肺炎球菌は penicillin G の感受性によりペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin sensitive *Streptococcus pneumoniae* : PSSP, MIC<0.1), ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (penicillin intermediate *S. pneumoniae* : PISP, $0.1 \leq \text{MIC} \leq 1$), ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin resistant *S. pneumoniae* : PRSP, MIC>1) に分類する。ペニシリン耐性肺炎球菌はペニシリン薬のみならずセフェム薬にも耐性を示す。軽症例には、ニューマクロライド薬、グラム陽性球菌に抗菌力が増強されたニューキノロン薬が適応となる。重症例では、セフェム薬 (ceftriaxone など) やカルバペネム薬 (panipenem), あるいは vancomycin などが用いられる。また、基礎的な検討では、ペニシリン耐性菌のほとんどが MIC ≤ 4 であること、ペニシリン G 40000 単位を4時間おきに注射した場合 Cmax は 40 $\mu\text{l/ml}$ に達することが明らかになっており、臨床的に高用量のペニシリン療法も選択可能と考えられている¹⁰⁾。

2) インフルエンザ桿菌

グラム陰性桿菌であり非定型肺炎を除けば市中肺炎の起炎菌としては肺炎球菌について多く、特に COPD の患者から検出される。インフルエンザ桿菌は本来 ampicillin に感受性があるが最近では耐性菌が増加しつつある。耐性菌はその機序に

より、 β -ラクタマーゼ産生 ampicillin 耐性インフルエンザ菌 (β -lactamase positive ampicillin resistant *Haemophilus influenzae*) と BLNAR (β -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae*) に分けられる。後者の耐性機序はペニシリン結合タンパクに対する親和性の変化によるものであり、現在約 20% の頻度で検出される。その治療には、ampicillin, β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン薬などが一般的に用いられているが、前述した耐性菌の増加もあることから azithromycin, ニューキノロン薬, 第3世代セフェム薬, カルバペネム薬 (meropenem) などが用いられることも多くなっている。

3) 肺炎桿菌

グラム陰性桿菌で β -ラクタマーゼ (ペニシリンナーゼ) を高率に産生する。治療には、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン薬, 第3世代セフェム薬, ニューキノロン薬, セファマイシン系薬, カルバペネム薬を用いる。また、頻度は少ないが基質拡張型の β -ラクタマーゼを産生する ESBLs (Extended spectrum β -lactamases) 産生菌が増加傾向にあり注意を要する。

4) モラクセラ・カタラーリス

グラム陰性球菌でほとんどの菌株が β -ラクタマーゼを産生する。治療には、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン薬, 第2, 3世代セフェム薬, ニューキノロン薬, マクロライド薬, カルバペネム薬を用いる。

5) 緑膿菌

グラム陰性桿菌で日和見感染菌の代表的菌種であるため、市中肺炎ではその頻度は少ないが薬剤耐性頻度が高いことから注意を要する¹¹⁾。特にびまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis : DPB) や気管支拡張症などの慢性呼吸器疾患では高率に検出される。抗緑膿菌作用のあるペニシリン薬 (piperacillin など), アミノグリコシド薬, ニューキノロン薬 (ciprofloxacin など), 第3世代セフェム薬 (cefsulodin など), カルバペネム薬などが適応となる。

6) 肺炎クラミジア

細胞内寄生菌であり市中肺炎のなかで異型肺炎の原因として重要である¹²⁾。ペニシリン薬やアミ

ノグリコシド薬は無効であり，テトラサイクリン薬，マクロライド薬，ニューキノロン薬が用いられる。

7) レジオネラ属菌

レジオネラ属細菌は，細胞内寄生菌で *Legionella pneumophila* 以外にも *L. bozemanii* , *L. dumoffii* , *L. micdadei* , *L. longbeachae* などが報告されている。ヒト-ヒト感染の報告はないが，環境からの感染が重要で，水道管，加湿器，クーリングタワー，温泉，24 時間風呂などからの感染が報告されている¹³⁾¹⁴⁾。わが国ではレジオネラ肺炎の報告はまだ少ないが米国では市中肺炎の第 5 位を占めるとの報告もある。煩雑な検体処理や特殊培地を必要とするため一般に分離は困難である場合が多く，抗体検査などが用いられている。PCR 法も一部の施設では行われているものの一般的ではない。諸外国では，尿中抗原検査のキットも利用されており，その迅速性と特異性が高いことより有用性が認められている。本症の臨床像は急激に進展し数日で死に至ることも多く初期治療が重要となる。細胞内寄生菌であるため β -ラクタム薬やアミノグリコシド薬は無効であり，その治療にはマクロライド薬が選択される場合が多い。近年では，ニューキノロン薬の有効性が多く報告されるようになっており第一選択薬として利用されることもある。

引用文献

- 1) 賀来満夫：市中感染と院内感染の基本的な考え方。臨床と研究 78：1007-1009, 2001
- 2) Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al：Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia：an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Clin Infect Dis 31：383-421, 2000
- 3) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al：Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients：a 3-year prospective study in Japan. Chest 114：1588-1593, 1998
- 4) 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療の基本的な考え方。日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会編。東京，日本呼吸器学会，2000
- 5) Blondeau JM：Gatifloxacin：a new fluoroquinolone. Expert Opin Investig Drugs 9：1877-1895, 2000
- 6) Nightingale CH：Moxifloxacin, a new antibiotic designed to treat community-acquired respiratory tract infections：a review of microbiologic and pharmacokinetic-pharmacodynamic characteristics. Pharmacotherapy 20：245-256, 2000
- 7) Pechere JC, Gootz TD：Bacteriological activity of trovafloxacin, a new quinolone, against respiratory tract pathogens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 17：405-412, 1998
- 8) Dever LL, Yassin HM：Telithromycin：a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. Expert Opin Investig Drugs 10：353-367, 2001
- 9) Paterson DL, Playford EG：Should third-generation cephalosporins be the empirical treatment of choice for severe community-acquired pneumonia in adults？Med J Aust 168：344-348, 1998
- 10) Read RC：Evidence-based medicine：empiric antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. J Infect 39：171-178, 1999
- 11) Vikram HR, Shore ET, Venkatesh PR：Community acquired Pseudomonas aeruginosa pneumonia. Conn Med 63：271-273, 1999
- 12) Plouffe JF：Importance of atypical pathogens of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 31：S 35-39, 2000
- 13) Szenasi Z, Endo T, Yagita K, et al：Epidemiology and laboratory diagnostics of legionellae. Orv Hetil 142：1035-1043, 2001
- 14) Stout JE, Brennen C, Muder RR：Legionnaires' disease in a newly constructed long-term care facility. J Am Geriatr Soc 48：1589-1592, 2000