

●解 説●

肺炎ガイドライン～重症肺炎にフォーカスする～

中岡大士・蝶名林直彦

キーワード：市中肺炎（CAP）、院内肺炎（HAP）、重症肺炎、ガイドライン

はじめに

肺炎という疾患領域において、ガイドラインに準じて治療方針を決定するメリットは、地域の特性に応じた抗菌薬投与を徹底することで不適切な抗菌薬暴露を防ぎ、耐性菌の出現を抑えることや医療費の削減につながるなどが考えられるが、その他に、クリニカルパスに応用することで医療安全の強化となる可能性もある。世界の主要な呼吸器学会は臨床医のためのガイドラインを刊行しており、わが国では日本呼吸器学会が成人における市中肺炎（community-acquired pneumonia：CAP）（2007年）、院内肺炎（hospital-acquired pneumonia：HAP）（2008年）、医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare-associated pneumonia：NHCAP）（2011年）のガイドラインを発表している。また、現在特に問題になっている人工呼吸器関連肺炎（ventilator associated pneumonia：VAP）もこのHAPの1つであり、各病態の関係を（図1）に示す。これらのもととなるIDSA/ATS（米国）による肺炎診療ガイドライン¹⁾も参考にしながら、本稿では重症CAPと集中治療を念頭に概説する。

I. 重症度判定

肺炎診療において臨床医が認識すべきことは、治療方針を決定するうえで、最初の重症度評価が非常に大事なことである。重症度基準として世界的には pneu-

monia severity index（PSI）やCURB-65（confusion、urea nitrogen、respiratory rate、blood pressure > 65 years of age）が死亡率と相関することが知られており、PSIではclass IV以上、CURB-65ではスコア2以上を呈する患者の入院加療が推奨されている。

集中治療を必要とする重症肺炎は表1のような基準を用いることが標準化され、major criteriaを1つでも満たす場合、あるいはminor criteriaを3項目以上有する場合には集中治療病床への直接搬入が適切とされる。その後、Sibilaらはminor criteriaのうち、特に低酸素血症、複数の肺葉浸潤、白血球減少症が30日死亡率と関連すると報告している²⁾。しかし、これらの重症度基準は個々の患者の慢性基礎疾患や社会的背景を考慮しないため、臨床医はスコアリング以外の面も総合的に考慮して判断しなければならない。

II. 細菌学的検査

入院治療を要するCAP患者において、重症度評価とともに微生物学的診断を初診時の抗菌薬投与前に行うべきである。その臨床的意義は、抗菌薬のde-escalationによって費用、副作用、耐性菌出現などを削減する効果以外に、抗菌薬治療が奏功しなかった場合の病態評価に必要となることにある。特に、細菌培養検査はその他の迅速検査より菌種同定や薬剤感受性を知るうえで重要であり、施設や地域におけるアンチバイオグラムや耐性パターンを把握する材料となる。Uematsuらは国内で入院加療を受けた患者（n=65,145）の後ろ向き調査を行い、ガイドラインに則した微生物学的診断

聖路加国際病院 呼吸器センター内科

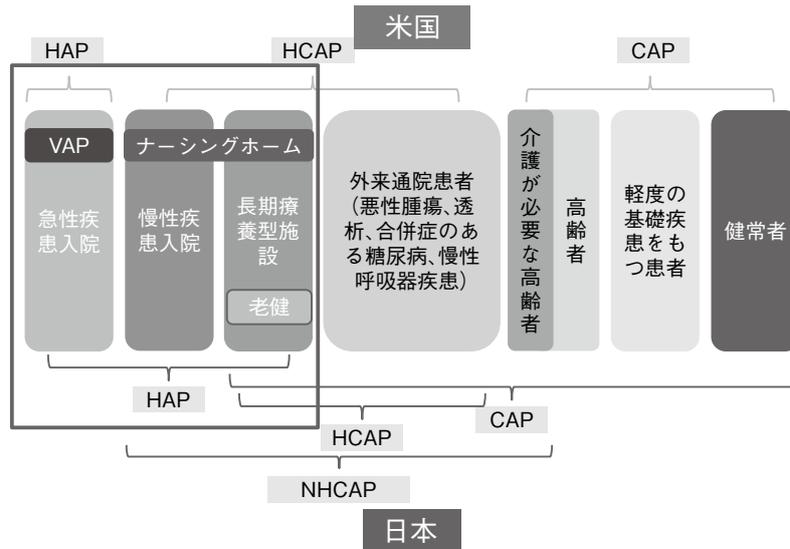


図1 肺炎の分類：日本と米国の比較

表1 Criteria for severe community-acquired pneumonia (文献1より改変)

Major criteria
Invasive mechanical ventilation
Septic shock with the need for vasopressors
Minor criteria
Respiratory rate over 30 breaths per minute ※
PaO ₂ /F _I O ₂ ratio under 250 ※
Multilobar infiltrates
Confusion/disorientation
Uremia (BUN over 20 mg/dL)
Leukopenia (WBC count <4000 cells/mm ³)
Thrombocytopenia (Platelet count <100,000 cells/mm ³)
Hypothermia (Core temperature, <36°C)
Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation

※A need for non-invasive ventilation can substitute these criteria

検査（喀痰検査、血液培養、尿中抗原検査）を入院時に実施した患者群は、実施されなかった群に比して死亡率が有意に低かったこと、特に重症患者群においてその違いがより顕著であったことを報告している³⁾。

重症または空洞病変や胸水を合併する患者において推奨される検査項目を表2に示す。CAPにおける血液培養の陽性率は15%に満たないとされており、偽陽性をもたらす不利益（入院日数の延長やバンコマイシン使用の増加）の懸念から、基本的に直前に抗菌薬投与歴のある患者には血液培養検体の採取は推奨されない。一方で、喀痰や吸引痰などの気道検体の培養検査は直前に抗菌薬暴露がある場合にも推奨されており、良質の検体において *S. aureus* やグラム陰性桿菌が検

表2 Clinical indications for more extensive diagnostic testing for pneumonia (文献1より改変)

Upon admission to intensive care unit
Blood culture
Sputum culture
Legionella UAT
Pneumococcal UAT
Endotracheal infiltrate if intubated, with or without bronchoscopy
Presence of cavitary infiltrates
Blood culture
Sputum culture
Fungal and tuberculosis cultures
Presence of pleural effusion
Blood culture
Sputum culture
Legionella UAT
Pneumococcal UAT
Thoracentesis and pleural fluid cultures

出されない場合には、これらが起炎菌として考えにくいことを示唆する。

国内のガイドラインでは、特に気道検体のグラム染色を迅速診断として抗菌薬の治療方針に役立てることを推奨している。例えば empiric に重症肺炎に対して投与開始したバンコマイシンは、気道検体のグラム染色と培養で陰性結果であった場合には投与中止する根拠となる場合などである。重症肺炎の鑑別疾患としてレジオネラ肺炎は重要であり、尿中抗原検査の感度が70%以上であることや、発症した日から陽性になるなどの迅速性から最も普及した検査法となっている。し

かし、*L. pneumophila* の serogroup 1 以外の血清型は検出できないことより、地域によるが市中レジオネラ肺炎のおよそ 1～2 割が検出できないことの認識が重要である。

Ⅲ. 起炎微生物

入院治療を要する CAP の主な起炎菌を表 3 に示す。

Ishiguro らによると、埼玉の 1 施設における 1,032 名の CAP 患者のうち、133 名の重症群において肺炎球菌、レジオネラ菌、多菌種感染、およびインフルエンザウイルス感染の割合が全体の割合より高かったと報告している⁴⁾。

HAP とは入院後 48 時間以降に発症した肺炎であるが、日常臨床においては患者基礎疾患が不明なことや、例えば事前の抗菌薬投与などによる起炎菌の検出が困難な症例に遭遇する。

Richards らによって発表された 1999 年の米国の ICU 患者における院内感染症発症例の調査⁵⁾ では、その 27% が HAP を合併し、起炎菌として *Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus*、*Enterobacter* 属が上位 50% を占めていた。近年においては *Enterobacter* 属以外の腸内細菌科グラム陰性菌 (*Klebsiella* 属、*Serratia* 属、大腸菌など) や環境由来の *Acinetobacter* 属や *Stenotrophomonas* 属、さらに多剤耐性を獲得した多剤耐性緑膿菌 (multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP)、MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)、ESBL (extended-spectrum β -lactamase) を保有する細菌などの検出が報告されている。院内感染症の中でもこれら起炎菌による HAP の致死率が最も高く、20～50% と報告されていること、人工呼吸管理中に起こる多剤耐性菌による肺炎においては 76% の致死率に及ぶとも報告されている。さらに、宿主因子として基礎疾患の存在が経過に及ぼす影響の大きいこと、慎重に診療を進めなくてはならない。HAP の主な危険因子としては気管挿管と人工呼吸管理があり、入院患者の 5～15/1,000 人の割合で認められる。ICU で起こりうる全ての感染症のうち実に 50% を占め、院内感染死亡例のおよそ 60% を占めるとの報告もある。起炎菌としては *P. aeruginosa* や *Acinetobacter* 属が多く (表 4)、これらの微生物をカバーする抗菌薬治療戦略を要する。

表 3 Common etiologies of CAP requiring admission

(文献 1 より改変)

Inpatient (non-ICU setting)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella</i> species
Aspiration
Respiratory viruses (Influenza A and B, Adenovirus, Respiratory syncytial virus, Parainfluenza)
Inpatient (ICU setting)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Legionella</i> species
<i>Haemophilus influenzae</i>
Enterobacteriaceae species
<i>Staphylococcus aureus</i>
Gram-negative bacilli (<i>Pseudomonas</i> species)

表 4 Common etiologies of HAP

General
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterobacter</i> species
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Acinetobacter</i> species
Oropharyngeal commensals
Aspiration
Ventilator-associated
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i> species
MRSA
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Ⅳ. 抗菌薬治療の基本

CAP の治療の基本は β ラクタム系、特に β ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系の抗菌薬が中心となる。集中治療を必要としない CAP に対する抗菌薬治療は、 β ラクタム系単剤治療が β ラクタム系を含む多剤療法やキノロン系による単剤療法に、効果や合併症の観点から劣らないことを Postma らが報告している⁶⁾。重症あるいは基礎疾患 (糖尿病、腎疾患、肝疾患、心疾患) がある場合に、マクロライド系、テトラサイクリン系、またはキノロン系を併用する。日本のような結核蔓延国において、キノロン系抗菌薬の頻用は肺結核の診断の遅延や耐性菌の出現につながる懸念されているが、最近の見解ではガイドラインどおりのキノロン

表5 Recommended empirical antimicrobial therapy for CAP (文献1より改変)

Inpatients (non-ICU)
A respiratory fluoroquinolone or A β -lactam plus a macrolide
Inpatients (ICU)
A β -lactam plus either azithromycin or a respiratory fluoroquinolone If penicillin allergic, a respiratory fluoroquinolone and aztreonam
If <i>Pseudomonas</i> risk is considered
Use antipseudomonal β -lactam (aztreonam if penicillin allergic) plus either respiratory fluoroquinolone \pm aminoglycoside or azithromycin and aminoglycoside
If CA-MRSA risk is considered
Add vancomycin or linezolid

系投与は適切であると考えられている。ただし、肺炎に対する投与期間は10日以内とし、初期に速やかに結核菌による肺炎の除外を行うべきとされている⁷⁾。ペニシリン系アレルギーを有する患者に対してはキノロン系またはアズトレオナムによる代用が推奨されており、緑膿菌リスクの高い患者においてはアミノグリコシド系の併用を検討する。また、重症CAPの起炎菌としてMRSAを考慮する必要がある場合はバンコマイシンやリネゾリドの併用を要する(表5)。

医療関連およびHAPに対しては、重症度にかかわらず、多剤耐性菌の危険因子の存在や入院から5日以上経過した遅発性発症の場合は多剤耐性菌を考慮した広域スペクトラムの抗菌薬を選択する。治療の原則は適切な抗菌薬の早期投与であるが、抗菌薬投与前に良質の気道検体を採取する。グラム染色が利用できる環境においては採取した検体の一部を積極的に染色し、その所見に基づく治療を開始することが適切な治療につながる。ただし、グラム染色や培養で検出された菌が定着菌であり常に治療対象となるとは限らないことに留意する。グラム染色が利用できない場合には、ガイドラインに準ずる治療が推奨されるが、自施設または地域における耐性菌パターンの指標となるantibiogramを考慮したり、最近使用していた抗菌薬とは異なる種類の抗菌薬を併用するなどの工夫も行うべきである。

日本呼吸器学会が作成したNHCAP診療ガイドライ

ン⁸⁾によると、重症で人工呼吸器装着などの集中治療を考慮する状況である場合(D群)の抗菌薬選択基準としては、特に次に述べるように緑膿菌およびMRSAのリスクのある際が最も重要である(図2)。

即ち、抗MRSA薬(バンコマイシン、リネゾリド)を用いる状況は主としてMRSA保有リスク(長期抗菌薬投与、長期入院の既往、MRSA感染や保菌の既往)があったり、気道検体のグラム染色でGPC clusterを認める際である。リネゾリドはMRSAによるVAPに対してより有効である可能性が示されており、腎機能障害がある患者にも使いやすい面がある。

*P. aeruginosa*感染が確定している場合にはアミノグリコシド系抗菌薬を含む併用療法が勧められるが、治療が奏効した場合に同薬剤は5~7日後に中止できる。またHAPでは、それまで*P. aeruginosa*に対して β ラクタム薬を使用していたならば、3~5日間の短期間におけるアミノグリコシド系抗菌薬との併用が経験的に有用とされている。カルバペネム系薬(イミペネム、メロペネムなど)あるいは抗緑膿菌 β ラクタム系薬(ピペラシリン、セフトジジムなど)、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬など*P. aeruginosa*に有効な抗菌薬すべてに耐性になったものをMDRPと呼び、これによる肺炎を発症した場合には複数の抗菌薬併用での加療が勧められているものの、併用効果は個々の菌株によって異なるがゆえin vitroでの併用効果を測定する必要がある。海外ではコリスチンを用いた治療経験が豊富だが、わが国では2015年3月に承認されたばかりである。*Acinetobacter*属やESBL(extended-spectrum β -lactamase)を有する腸内細菌科細菌による感染が確定している場合にはカルバペネム系が有効である。*Stenotrophomonas maltophilia*は普遍的にメタロ β ラクタマーゼを産生するためカルバペネム系に対して自然耐性を有しており、その治療にはST合剤、キノロン系、またはミノサイクリンを用いなければならない。

V. 人工呼吸器関連肺炎(VAP)

VAPは、気管挿管や人工呼吸開始後48時間以降に新たに発生した肺炎の呼称であるが、HAPの1つである。通常早期(呼吸器開始後4日以内)と晩期(呼吸器開始後5日以降)VAPに分けられるが、発症した場合ICU滞在期間が延長することが知られており、さらに予後も不良となる。

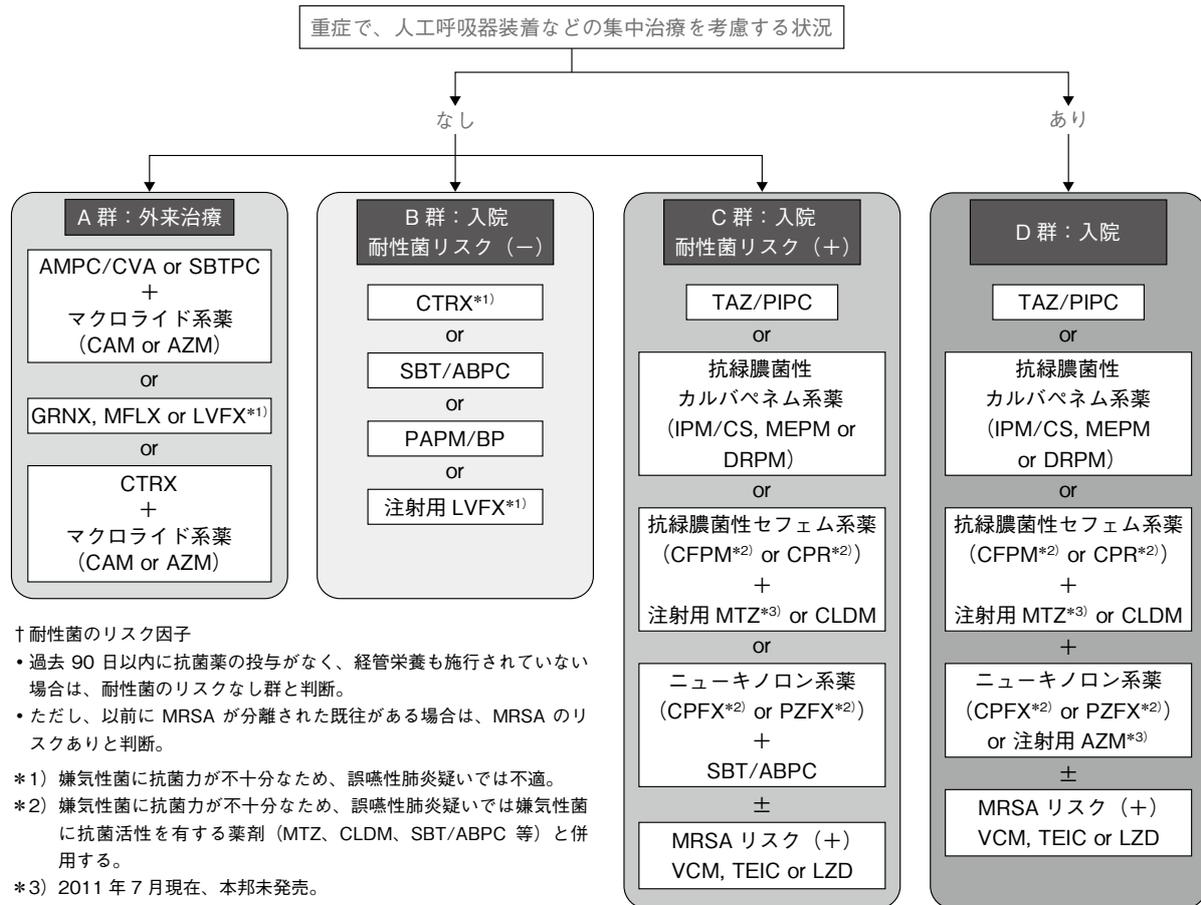


図 2 肺炎に対する抗菌薬選択基準 (文献 8 より引用)

感染経路はほとんどが経気道的であり、特に気管チューブ外側からの汚染物質の流入 (silent aspiration) が重要視されているため、その予防にはカフ上部に貯留した分泌液の吸引が有効であることはいうまでもないが、回路や加湿加温器具の取り扱い、また気管吸引手順は感染予防策に準じていることが必要である。最終的に起炎微生物は明らかとならないことも多いが、前述したように主として緑膿菌、MRSA、*Acinetobacter* 属、*Stenotrophomonas maltophilia* などが知られている。一般的に早期 VAP では耐性菌の可能性が少ないが、晩期 VAP では常に耐性菌を考慮しなければならない。

なお、予防のためにわれわれの施設では VAP バンドルを励行している。バンドルとは VAP 予防のために行う数個の対応のことで、手指衛生、過鎮静しない、回路の頻回の交換を避ける、人工呼吸器から離脱可能か毎日検討、仰臥位で管理しない、などからなる。図 3 はわれわれの施設における各バンドルの集中治療系

病棟ごとの実施率であり、これを毎月公表することでさらに実施率を向上することができる。

診断後には通常 2 剤以上の抗菌薬を投与開始する。

VI. 治療効果の評価

日本呼吸器学会のガイドラインでは、治療に反応しない肺炎への対応は次の順序でのアプローチが勧められる。すなわち病原微生物以外の原因による肺炎様陰影の除外、病原微生物が細菌以外である可能性の評価、治療内容の妥当性についての検討 (特に投与した薬剤の適応外菌種の可能性)、そしてこれらに問題がなく適応内菌種と判断された場合、病原微生物・宿主・薬剤側の要因や効果判定時期について検討しなければならないとされている。IDSA/ATS のガイドラインでは、治療効果の判定は治療開始から 72 時間を 1 つの区切りとして考え、改善がないまたは増悪するタイミングにより原因を区別する方法を提唱している (表 6)。

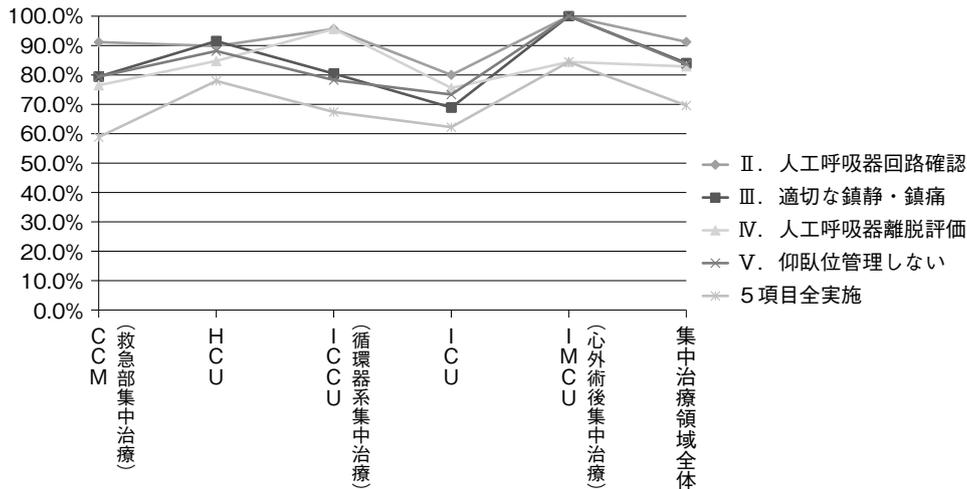


図3 病棟別 VAP バンドル実施率 (2015年04月) (聖路加国際病院呼吸療法委員会資料より)

表6 Unacceptable patterns and etiologies of failure to respond (文献1より改変)

Deterioration within 72 hrs of treatment
Severe illness at presentation
Resistant microorganism
Uncovered pathogen
Inappropriate by sensitivity
Metastatic infection
Parapneumonic effusion/empyema
Endocarditis, meningitis, arthritis
Misdiagnosis (PE, ARDS, ILD, heart failure, vasculitis, aspiration)
Failure to improve or deterioration after 72 hrs of treatment
Nosocomial superinfection (pulmonary or extrapulmonary)
Non-infectious intercurrent illness
Drug fever
Complications of pneumonia (organizing pneumonia)
Inaccurate diagnosis (PE, ARDS, vasculitis, aspiration, heart failure)
Exacerbation of comorbid illness

表7 Criteria for clinical stability (文献1より改変)

Temperature $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$
Heart rate ≤ 100 beats per minute
Respiratory rate ≤ 24 breaths per minute
Systolic blood pressure ≥ 90 mmHg
SpO ₂ $\geq 90\%$ or PaO ₂ ≥ 60 mmHg on room air
Ability to maintain oral intake
Normal mental status

VII. 最近のトピックス

1. CAP に対するステロイドの投与

CAP に対するステロイドの投与について各国ガイドラインにはその有効性は確立されていないとされているが、近年、その役割に関する研究やメタアナリシスが登場している。最も際立つのは、スイスの多施設研究で CAP におけるプレドニゾロン投与群 (50mg/日を7日間) がプラセボ群より臨床的改善基準 (表7) を満たすまでの時間、静注抗菌薬投与日数、在院日数をそれぞれおよそ1日短縮させた報告である⁹⁾。同研究は死亡率の差は見い出せなかったが、Siemieniukら

による入院を要した CAP 患者を対象としたスタディのメタアナリシスでは、死亡率と人工呼吸管理に至る確率をそれぞれ低下させたと報告している¹⁰⁾。また、ステロイド使用がもたらす副作用は高血糖が有意差をもって発症し、しばしばインスリン投与を要するが、その他の副作用発現率に有意差はないとされる。ステロイドは肺炎の背景に存在しうる気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) などの慢性肺疾患の増悪に対してしばしば用いられるため、肺炎に対して害を及ぼさないだけでなく、有効性が示されることの意義は実臨床で大きい。ただし、これらデータの根拠となる研究の多くは、もともと副作用発現のハイリスクと考えられる患者を除外しているため、解釈と臨床応用には注意を要する。さらに、医療関連肺炎や HAP におけるステロイド投与の有効性に関するデータは乏しく、今後この領域での報告が待たれる。

2. プロカルシトニン血中濃度測定の意義

近年、プロカルシトニンの血中濃度が重症細菌感染症で特異的に上昇することが知られるようになり、呼

吸器感染症における役割も注目されることであるが、各国ガイドラインにはその有用性に関する記載や推奨はなされていない。Menendezらは入院時のPCT濃度とPSIおよびCURB-65が相関すること¹¹⁾、KasamatsuらもPSIのみでなくA-DROP (age, dehydration, respiratory failure, orientation disturbance, pressure)による重症度と強く相関することを報告している¹²⁾。さらに、CAPにおいてはPCTの血中濃度を指標とする治療アルゴリズムを用いた抗菌薬の使用量を抑えることで、治療費、副作用、耐性菌の出現の削減につながることを示されている¹³⁾。これらの根拠をもとにCAPにおける治療ガイドラインでの活用が期待できるが、HAPや誤嚥性肺炎における有用性は明らかでないなど、さらなる研究が望まれる。

3. 肺炎に対する人工呼吸管理手法について

非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) が普及し、重症度の高い肺炎でも挿管と人工呼吸管理に至らないケースがある。細菌性肺炎による呼吸不全に対する有効性及び安全性を示すデータは少なく、理論上は意識レベルが保たれ協力的、かつ、換気障害がなく、痰づまりなどの気道閉塞のリスクが低いなどの評価を行ったうえでNPPVのトライアルは適切と考えられる。さらに、近年は経鼻高流量酸素療法 (high-flow oxygen therapy through nasal cannula : HFNC) が主として高二酸化炭素血症を合併しない重症呼吸不全に対して用いられるようになってきている。Fratらの多施設における無作為試験では、肺炎がほとんどを占めた急性呼吸不全患者に対してHFNC、従来の酸素療法、NPPVに呼吸管理法を振り分け挿管率を比較した。全体 (n=310) では挿管率や挿管に至る原因に有意差がなかったが、90日後の死亡率はHFNC群が有意差をもって低かった¹⁴⁾。同研究の調整解析ではP/F比が200以下の重症呼吸不全患者 (n=238) の場合にHFNC群が有意差をもって挿管率が低かった。どのような病態に対してどのようなアルゴリズムで重症呼吸不全患者の呼吸管理の枠にHFNCが組み込まれるべきかについては今後さらなる前向きな検討が必要と思われ、挿管に至る症例のリスク因子など究明が待たれる。

おわりに

日本呼吸器学会肺炎ガイドラインおよびIDSA/ATSのガイドラインを軸に、特に重症肺炎を中心にして、その肺炎の重症度・起炎微生物の頻度およびそれに対応するempiric & targeted therapyについて概説した。

またVAPや肺炎に対するステロイド治療、さらにプロカルシトニン測定の意義など肺炎をめぐる新しいトピックスにも触れた。

第一線で活躍される救急医や呼吸器科医師、また看護師・コメディカルの方々の参考になれば幸いである。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- 1) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al : Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007 ; 44 : S27-72.
- 2) Sibila O, Mortensen EM, Redrow G, et al : Evaluation of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Hosp Pract* (1995). 2012 ; 40 : 158-64.
- 3) Uematsu H, Hashimoto H, Iwamoto T, et al : Impact of guideline-concordant microbiological testing on outcomes of pneumonia. *Int J Qual Health Care.* 2014 ; 26 : 100-7.
- 4) Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, et al : Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Intern Med.* 2013 ; 52 : 317-24.
- 5) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al : Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999 ; 27 : 887-92.
- 6) Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, et al : Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015 ; 372 : 1312-23.
- 7) Grossman RF, Hsueh P, Gillespie SH, et al : Community-acquired pneumonia and tuberculosis : differential diagnosis and the use of fluoroquinolones. *Int J Infect Dis.* 2014 ; 18 : 14-21.
- 8) 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 : NHCAP 診療ガイドライン. 東京, メディカルレビュー社, 2011.
- 9) Blum CA, Nigro N, Briel M, et al : Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia : a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 ; 385 : 1511-8.
- 10) Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, et al : Corticosteroid therapy for patients hospitalized with communi-

- ty-acquired pneumonia : a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 ; 163 : 519-28.
- 11) Menendez R, Martinez R, Reyes S, et al : Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009 ; 64 : 587-91.
 - 12) Kasamatsu Y, Yamaguchi T, Kawaguchi T, et al : Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test and the A-DROP Japanese prognostic scale for predicting mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2012 ; 17 : 330-6.
 - 13) Haubitz S, Mueller B, Schuetz P : Streamlining antibiotic therapy with procalcitonin protocols : consensus and controversies. *Expert Rev Respir Med.* 2013 ; 7 : 145-57.
 - 14) Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al : High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015 ; 372 : 2185-96.