

肺炎の治療

平成 15 年 2 月 13 日

目次

1	はじめに	2
2	患者の分類	4
2.1	病歴と起炎菌との関係	4
2.2	実際の肺炎患者分類	4
3	入院の決断	6
4	治療方針の決定に必要な検査項目	8
5	治療の方針	8
5.1	外来患者の治療	9
5.2	入院患者(一般病棟)の治療	10
5.3	ICU入室の必要な患者の肺炎	11
6	治療に対する反応の評価	12
7	薬剤耐性肺炎球菌の感染	13

1 はじめに

肺炎の治療方針が変わってきている 従来は、他の感染症治療と同じく、肺炎治療も以下のような手続きを踏んでいた。

1. 病歴、臨床症状による熱源の特定
2. グラム染色による起炎菌の予想
3. それぞれの起炎菌に対応した抗生物質の投与

最近、肺炎治療のガイドラインがいくつか発表され、肺炎の治療戦略自体が変化しつつある。

新しく提案されている、肺炎治療の戦略は以下のとおりである。

1. 肺炎の重症度、患者の既往歴から、患者をいくつかのグループに分類
2. それぞれのグループに対応した抗生物質を、一刻も早く投与
3. グラム染色による起炎菌の予想は、行わない
4. 喀痰培養も、ほとんどの場合は行わない

こうした方法が提案された背景は、いくつかある。

抗生物質は一刻も早く投与しなくてはならない 抗生物質の投与を急ぐのは、好中球減少の患者では3時間、一般の患者では6時間を境に、発熱を生じてから、抗生剤が投与されるまでの時間に遅延があると、予後が悪化することが報告されたからである。

発熱後6時間という、一見十分な時間があるように見える。しかし、外来で1時間待ち、いろいろな検査を施行して、結果を待っている間にさらに1時間は経過する。

入院を決め、病棟で喀痰を採取、グラム染色が完了し、結果が出てから抗生剤の皮内反応、結局、抗生剤が患者の体内に入るのは、順調に行っても5時間近くはたってしまう。

全ての患者に対して、抗生物質投与を6時間以内、できれば3時間以内に行うためには、従来の肺炎治療の考え方を変えなくてはならない。

非定型肺炎と典型的な肺炎を区別することは不可能 従来、肺炎は大きく、非定型肺炎と、典型的な肺炎に分けられてきた。前者にはマクロライド系が、後者にはセフェム系の抗生物質が用いられてきたが、病歴、症状などからこの両者を分けるのは不可能である。

教科書的には、非定型肺炎と普通の肺炎とは、症状、胸部単純写真の所見などが異なる、とされてきたが、いくつかの臨床試験の結果からは、病歴聴取や胸部単純写真所見だけで、この両者を区別することはできなかった。

また、マイコプラズマ、クラミジアといった、非定型肺炎の起炎菌に対する血清学的な診断が進歩した結果、統計によっては3割近くの患者で、細菌性肺炎と、非定型肺炎との重複感染を生じている可能性が示された。

臨床試験の結果からも、肺炎の治療を行うにあたって、典型的肺炎、非定型肺炎の両方を治療できる抗生物質と、典型的な肺炎のみを治療できる抗生物質との比較では、前者のほうが予後がよかった¹。

これらの結果からは、肺炎の初期治療に用いる抗生物質は典型的な肺炎、非定型肺炎の起炎菌、全てをカバーする必要がある。こうした、より広範囲の起炎菌をカバーする抗生剤の選択は、結果としてグラム染色や、詳細な症状聴取といった、起炎菌を予想する手技を無意味にする。

喀痰培養の結果には意味がないかもしれない また、グラム染色や喀痰培養といった、従来は肺炎治療の要であった検査も、こうした検査の結果得られた起炎菌と、気管支鏡を用いて、病巣から採取された起炎菌とがほとんど一致しなかった、といった観察結果などからその意義が否定されつつある。

2000年のガイドラインでも、血液培養の意義は評価されているが、喀痰培養を全肺炎患者に施行する意義については、疑問が投げかけられている。

結局、今まで我々が”頭を使って”診断してきた部分は、論文上は”無意味な努力であった”とみなされたわけで、今回発表されたガイドラインも、医師の頭を極力使わない、マニュアル化されたものになっている。

¹実際には臓器移行性の問題などもあり、必ずしも抗菌スペクトルの違いだけでは予後の違いを説明しきれないと思う。

2 患者の分類

2.1 病歴と起炎菌との関係

肺炎患者は、治療を行う場所(外来か、入院か、ICUか)、心肺合併症の有無、いくつかの”修飾因子”(特定の起炎菌への感染リスク)により、大きく4つの患者グループに分類する。

喫煙歴の有無は、患者の分類には用いることはない。

以前の肺炎治療のガイドラインでは、患者の起炎菌を推定する手がかりに、患者の年齢を用いていたが、他のリスクの考慮なしに患者の年齢だけを考えても、患者の起炎菌の推定にはほとんど役に立たないということがわかってきた。

高齢者でも”非定型”肺炎を生じることは珍しくはなく、また特定のリスクをもつ人であれば、年齢には関係なく腸管内グラム陰性桿菌の感染を生じうる。年齢が単独の危険因子として証明されているのは、耐性肺炎球菌の感染だけである。

2.2 実際の肺炎患者分類

市中肺炎の患者に対する抗生剤の選択は、大きく4つのパターンに分類できる。

分類の方法は、

- 患者をどこで治療するか(外来か、入院か、ICU入室か)
- 患者に心不全や呼吸器疾患の既往があるかどうか
- 患者に、特定の起炎菌に感染するリスクが存在するかどうか

によって決まる。

分類の方法は、以下のとおり。治療する場所、患者の状態により大きく4つに患者を分類し、最終的に6つの小分類ごとに、主に予想される起炎菌、それに対して推薦される抗生物質が決められている。

1. リスクの低い、外来で診られそうな肺炎患者
2. 心不全、COPDの既往のある外来患者
3. 入院の必要な肺炎患者で、ICUまでは必要ない患者

表 1: 特定の起炎菌への感染の危険因子

<ul style="list-style-type: none"> ・ 薬剤耐性肺炎球菌 65 歳以上 3ヶ月以内の抗生剤治療 慢性アルコール中毒 ステロイドの内服中の患者 複数の臓器障害 子供との接触が多い患者
<ul style="list-style-type: none"> ・ 腸管内のグラム陰性菌 老健施設からの患者 心臓、呼吸器疾患の患者 3ヶ月以内の抗生剤治療 複数の臓器障害
<ul style="list-style-type: none"> ・ 緑膿菌 気管支拡張症の患者 1日 10mg 以上のステロイド治療 7日以内の広域スペクトルの抗生剤治療 低栄養状態

表 2: 来院したときの患者の状態と起炎菌

患者の状態	考えられる起炎菌
アルコール中毒	肺炎球菌、嫌気性菌、結核菌
COPD	肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、ブランハメラ
老健施設の患者	肺炎球菌、グラム陰性桿菌、黄色ブドウ球菌、嫌気性菌
歯の汚い患者	嫌気性菌
気管支拡張	緑膿菌
気管支の閉塞	嫌気性菌
最近の抗生剤使用	耐性肺炎球菌、緑膿菌

- (a) 心不全、COPD の既往があるか、ほかの修飾因子がある (老健施設の入所者も含む)
- (b) 特に治療のリスクのない肺炎患者

4. ICU への入院の必要な肺炎患者

- (a) 緑膿菌の感染リスクがある患者
- (b) 緑膿菌の感染リスクのない患者

すべての肺炎患者において、肺炎球菌は今でも最も多い起炎菌である。たとえ喀痰培養などで何の起炎菌も同定できない場合でも、肺炎球菌が原因となっている可能性がある。

抗生剤耐性の肺炎球菌は増えているが、その多くは低レベルの耐性であり、これが今後大きな問題となってくるかどうかはまだ議論がある。

すべての肺炎の患者は、それが混合感染であっても単独の感染であっても、クラミジアやレジオネラ、マイコプラズマなどの菌に感染している可能性がある。いわゆる”非定型”肺炎という言葉は、起炎菌を同定するには正確ではない。

緑膿菌の感染は考えなくてはならないが、特定のリスクのある患者以外には最初から起炎菌になることは少ない。

3 入院の決断

患者を分類するには、まず、患者をどこで治療するのか、具体的には入院させるのかどうかを決めなくてはならない。

入院の判断を何で行うのかは難しいが、最近では肺炎の重症度を点数化する方法 (Pneumonia Severity Index) が提案されている。この点数を評価するには、患者の病歴、バイタル、血液ガスと胸部単純写真があれば可能となっている。詳細な理学所見、患者喀痰の評価は、こうしたインデックスの評価項目には入っていない。

ICU への入院の決定は、以下のような場合に考慮する。

- 患者が人工換気が必要と考えられる場合
- 敗血症性ショック状態であった場合
- または拡張期血圧が 90 以下である場合

症状	点数
年齢・病歴	
男性	年齢のまま
女性	年齢-10
老健施設に入所	+10
悪性腫瘍を持っている	+30
肝疾患を持っている	+20
心不全を持っている	+10
脳梗塞を持っている	+10
腎不全患者	+10
理学所見	
意識障害がある	+20
呼吸数 30 回以上	+20
収縮期血圧 90 以下	+20
体温 40 度以上あるいは 35 度以下	+15
脈拍 125 以上	+10
検査所見	
pH7.35 以下	+30
胸水貯留がある	+20
Na130 以下	+20
血糖 250 以上	+10
ヘマトクリット 30 以下	+10
PaO2 60mmHg 以下	+10
胸水貯留	+10

表 3: 肺炎の重症度スコア。点数が 70 以下は、軽症肺炎。90 以下であれば、死亡率は 1% 以下と予想される。点数の合計が 90 以上であった場合、死亡率は 9% を超え、入院を考慮する。

- PaO₂/FiO₂ が 250 以下²であった場合
- 肺炎を生じている肺野が複数にわたる場合

これらの項目のうち、2つを満たしていた場合にはICU管理を考慮する。

以上までの評価で、患者をどの場所で治療するべきかが決まる。これが決まってしまうと、それぞれの患者グループごとに予想される起炎菌、それに対する抗生物質が機械的に決まってしまう。

4 治療方針の決定に必要な検査項目

肺炎の疑われるすべての患者は、胸部単純写真を施行する。

外来で治療を行う肺炎患者は、その重症度について慎重な観察が必要であるが、喀痰培養とグラム染色は必要ない。

入院の必要な肺炎患者は、全員血液ガスとルーチンの血液データ、2セットの血液培養をとる。

もしも薬剤耐性菌の関与が考えられたり、あるいは普通の抗生剤の効かない起炎菌が予想される場合には喀痰培養を施行し、グラム染色の結果をたよりに抗生剤の選択を行ってもよい。

一方、そうしたリスクが低いと考えられる患者の場合には、喀痰のグラム染色の像を頼りに抗生剤の選択を行ってはいけない。

マイコプラズマやレジオネラの血清学的検査は、ルーチンには行う必要はない。

一方、重篤な肺炎症例では、尿中のレジオネラ抗原の定量をはじめとする、積極的な検査を行う。

5 治療の方針

肺炎の患者は、グラム染色で見えた菌ではなく、リスクで分類した4つの患者グループの分類にしたがい、それぞれの患者グループで推薦された抗生剤を使用すべきである。

すべての患者について、非定型肺炎の感染を視野に入れた抗生剤の選択を行う。

²100%酸素下で、PaO₂ が 250 以下

このため、抗生剤の選択としては、耐性菌や誤嚥のリスクのない患者群であれば、経口のマクロライドかテトラサイクリンを用いる。

一方、こうしたリスクが考えられる患者群であれば、ラクタムとマクロライド(両者とも経口薬)の併用を行うか、抗肺炎球菌活性の高いキノロンを用いる。この両者の効果は、特に入院患者での検討では等しいといわれているが、キノロンを用いるほうが、単剤ですむ分便利である。

入院の必要なすべての肺炎患者は、病院にきてから8時間以内に抗生剤の投与を受けなくてはならない。

また、キノロン単剤の治療効果は、ICUへの入院の必要な肺炎患者ではスタディが行われておらず、現時点ではラクタムとの併用を行うべきである。

耐性肺炎球菌に対してラクタムとマクロライドとの併用を行う場合、特定のラクタム以外は用いることができない。

これらは経口ではセフトロキシム、アモキシシリンとクラブロン酸の合剤、高用量のアモキシシリンが、静注ではセフトリアキソン³、セホタキシム、高用量のアンピシリンがある。

ピペラシリンやイミペネムなども耐性肺炎球菌に効果があるが、これらは緑膿菌にも活性があるため、残しておくべきである。

5.1 外来患者の治療

どんな患者を対象としたのか、また、どのような検査で起炎菌を同定したのかによって結果はことなるが、喀痰培養で同定した起炎菌では、肺炎球菌がもっとも多い。一方、血清学的な検査では、マイコプラズマやクラミジアが、それぞれ2割から4割を占めている。

グラム陰性桿菌が、肺炎患者の起炎菌としてどの程度を占めるのかははっきりしないが、近年の入院を繰り返す患者の増加、患者の重症化などの流れからは、確実に増加していると考えられる。

外来で肺炎患者を治療することにした場合、患者に心不全やCOPDといった、心肺の疾患の既往があるかどうかで、治療方針は異なってくる。以下に表を示すが、こうしたリスクのある患者に対しては、腸管内のグラム陰性桿菌の感染、ブランハメラ属の感染を考慮している。

³1回2gを1日1回投与で用いたほうが、組織中の抗生物質濃度が高まるため、より有効性が高いという。

表 4: リスクのない外来患者の治療

起炎菌	治療
肺炎球菌	第2世代のマクロライド
マイコプラズマ	アジスロマイシン
クラミジア	クラリスロマイシン
インフルエンザ桿菌	または
ウイルス	ドキシサイクリン
結核菌	

表 5: 心肺疾患の既往のある患者の治療

起炎菌	治療
肺炎球菌	ラクタム
マイコプラズマ	セフポドキシム、セフロキシム
クラミジア	オーグメンチン
インフルエンザ桿菌	これらに加えて
腸管内のグラム陰性菌	マクロライドまたはドキシサイクリン
ブランハメラ、レジオネラ	または
誤嚥による肺炎	抗肺炎球菌フルオロキノロン単剤

5.2 入院患者(一般病棟)の治療

過去30年ほどの統計では、入院の必要な肺炎患者で最も多い起炎菌は肺炎球菌であった(20から60%)。次に頻度が高いのはインフルエンザ桿菌、さらに黄色ブドウ球菌、腸管内のグラム陰性桿菌が続く。

レジオネラ、マイコプラズマ、ウイルス性の肺炎もそれぞれ10%程度づつみられる。

また、すべての統計で、原因のはっきりしない肺炎は20から70%ある。今までは、こうした原因のはっきりしない肺炎は、上に挙げたようなさまざまな起炎菌によって生じるといわれてきた。しかし、あるスタディーでは、こうした患者の大部分は肺炎球菌による肺炎であったという。

すべての医師が支持しているわけではないが、肺炎で入院した患者の40から60%に、マイコプラズマやクラミジアの感染があるといわれている。これは単独の起炎菌としてではなく、細菌性肺炎への重複感染としてもおこりうる。

こうしたデータが出てきたのは、血清学的な診断方法の進歩による影響が大きいですが、こうしたデータからは、従来若い人に多いといわれていたマイコプラズマ肺炎などの”非定型”肺炎は、高齢者にも多いということがわかってきた。

こうしたデータを見て、すべての肺炎患者に非定型肺炎の治療を併用すべきかどうかを判断するのは難しいが、肺炎治療に当初からマクロライドを併用したスタディーや、ニューキノロン単剤を用いたスタディーの結果からは、いずれも従来の肺炎治療のレジメンに比べて優れた治療成績を出している。

腸管内のグラム陰性桿菌の関与は 10% 程度の肺炎患者に認められるが、こうした細菌は、心臓や肺の合併症 (特に COPD) を持っている患者、過去に抗生剤投与を受けたことのある患者、老健施設からきた患者に多い。

あるスタディーでは、腸管内のグラム陰性桿菌が肺炎を起こす頻度は、

- 心不全、慢性肺疾患
- 腎不全、肝硬変、慢性の神経疾患
- 糖尿病
- 1 年以内に発見された悪性腫瘍

のどれかがあると 4.4 倍になったという。

緑膿菌の肺炎は外来からきた患者では少なく、4% 以下とされている。

喀痰培養の不正確さから、こうしたグラム陰性桿菌の肺炎への関与を疑問だという意見も多い。

グラム陰性桿菌が肺炎を引き起こすリスクは、通常の入院患者ではそう高くはないが、ICU への入院が必要な患者においては頻度が増すといわれている。

5.3 ICU 入室の必要な患者の肺炎

ICU に入室の必要な患者には、グラム陰性桿菌の感染頻度は増加しているが、最も多い起炎菌は肺炎球菌、レジオネラ、インフルエンザ桿菌である。あるレポートでは、黄色ブドウ球菌の感染もよく見られるという。

さらに、クラミジア、マイコプラズマなども重篤な感染を生じうる。

一般的に、肺炎で入院した患者の 10% は ICU の入室を必要とする。さらに、それらの患者の 1/3 は肺炎球菌による感染である。

表 6: 入院の必要な患者の治療

起炎菌	治療
心肺疾患の既往のある患者	
肺炎球菌 (耐性菌を含む)	ラクタム
インフルエンザ桿菌	セホタキシム、セフトリアキソン
マイコプラズマ	高用量のアンピシリン
クラミジア	これらに加えて
上記の混合感染	マクロライドまたはドキシサイクリン
腸管内のグラム陰性菌	または
誤嚥による肺炎	抗肺炎球菌フルオロキノロン単剤
ウイルス	
レジオネラ	
結核菌、真菌など	
心肺疾患の既往のない患者	
肺炎球菌	静注用のアジスロマイシン
インフルエンザ桿菌	または
マイコプラズマ	ラクタムとドキシサイクリンの併用
インフルエンザ桿菌	または
クラミジア	抗肺炎球菌フルオロキノロン単剤
上記の混合感染	

ICU への入院の必要な患者には、緑膿菌の感染も多い。特に、気管支拡張症の患者に緑膿菌の感染が多いという。

6 治療に対する反応の評価

ほとんどの肺炎患者は、治療後 3 日以内に臨床的に改善がみられる。

改善という言葉の定義としては、咳や呼吸困難がなくなること、少なくとも 8 時間以上、解熱が得られること、白血球数の正常化、食欲の改善などである。

臨床的に改善が認められれば、抗生剤を経口に変更してもよい。

明らかな悪化の兆候がない限り、抗生剤は最初の 72 時間は変更しないほうがよい。約 10% の患者は最初の抗生剤治療に反応しないが、こうし

表 7: ICU への入院が必要な患者の治療

起炎菌	治療
緑膿菌のリスクのない患者	
肺炎球菌 (耐性菌を含む)	静注用 ラクタム
レジオネラ	セホタキシム、セフトリアキソン
インフルエンザ桿菌	これらに加えて
腸管内のグラム陰性菌	マクロライド併用
黄色ブドウ球菌	または
マイコプラズマ	フルオロキノロン併用
ウイルス	
結核菌、真菌など	
緑膿菌のリスク ⁴ のある患者	
上記の菌に加えて	抗緑膿菌 ラクタム
緑膿菌	これらに加えて
	抗緑膿菌キノロン
	または
	抗緑膿菌 ラクタム
	これらに加えて
	アミノグリコシド
	マクロライド併用

た患者にあたった場合は耐性肺炎球菌のリスクを見逃していないか、発熱を生じるほかの病気 (特に、膠原病や肺塞栓) を見逃していないか、再度検討する必要がある。

7 薬剤耐性肺炎球菌の感染

アメリカでは薬剤耐性肺炎球菌の頻度が 40% にも達し、問題となっている。

こうした薬剤耐性肺炎球菌の増加が、臨床的にどの程度の意味があるのかについては、まだ議論がある。

現時点では、肺炎球菌の耐性は中等度耐性と高度耐性とに分類されている。また、ペニシリンへの耐性が証明された肺炎球菌は、マクロライドやセフェムへの耐性を、同時に持っていることが多い。

肺炎球菌に抗菌力を持っているニューキノロンやケトライド系抗生剤、バンコマイシンは耐性肺炎球菌にまだ効果がある。キノロンへの耐性肺炎球菌はまだ少ないとはいえ、近年の報告では4%前後の耐性の獲得が報告されている。

耐性肺炎球菌の存在が、臨床的にどの程度影響影響するのは、まだ議論がある。髄膜炎を除いた統計では、耐性肺炎球菌の感染患者に従来用いられてきた抗生剤を用いても、入院期間の延長以外に予後に大きな差はなかった。

スペインはアメリカよりも耐性肺炎球菌の発生頻度が高いが、確かに耐性肺炎球菌感染患者の死亡率は通常の肺炎球菌に比べて高かったものの、統計上有意な程の差ではなかった。

これらのデータからは、臨床的に高度の耐性菌の存在が疑われるケースではペニシリン系以外の抗生剤を用いるべきであるが、ルーチンにバンコマイシンを用いなくてはならない状況はめったにないと考えられる。

現時点でわかっている耐性肺炎球菌感染の危険因子は、

- 65歳以上の年齢、
- アルコール中毒の患者、
- 3ヶ月以内のラクタム系抗生剤の使用
- 複数の臓器障害
- 子供との接触が多い患者
- 免疫抑制状態の患者

などである。