



2019年7月10日放送

「最近の研究から見てきた肺炎診療のトピックス」

国立病院機構三重病院 呼吸器内科 丸山 貴也

はじめに

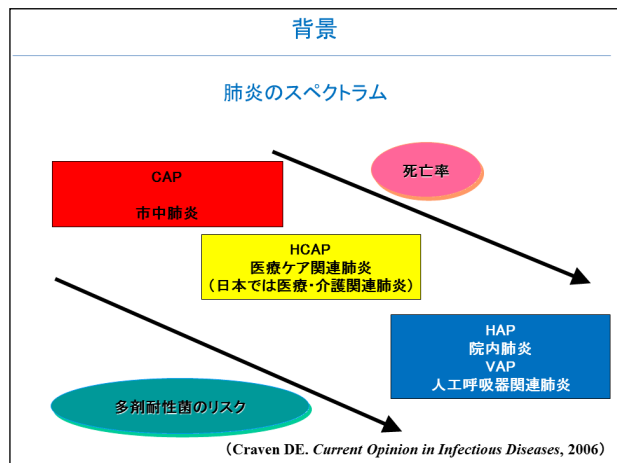
肺炎は、発症した環境によって市中肺炎、医療ケア関連肺炎、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎の4種類に分類されます。それらの分類毎に治療指針が存在するため、肺炎診療は複雑化しています。我々は、「すべての肺炎を1つの治療アルゴリズムの中で治療することで肺炎診療をシンプルにすること」を目的として、多施設で前方視的観察研究を実施し、2018年に米国感染症学会誌 (Clinical Infectious diseases) へ発表しました。

本日はその論文、日本名で「耐性菌の危険因子に基づいた、全ての肺炎の治療戦略」の内容を中心にお話させていただきます。

肺炎のスペクトラム

肺炎は発症した環境によって市中肺炎、医療ケア関連肺炎、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎の4種類に分類されます。市中肺炎は在宅で発症する肺炎、院内肺炎は病院内で発症する肺炎、人工呼吸器関連肺炎は、人工呼吸器管理中に発症する肺炎です。

医療ケア関連肺炎は、2005年の米国胸部疾患学会と感染症学会の合同ガイドラインで規定された肺炎の分類で、高齢者施設の入所者や、90日以内に入院歴、抗菌薬の投与歴のある人、透析中の患者さんなどに発症する肺炎で、ちょうど市中肺炎と院内肺炎の中間的な性質を持つとされています。日本では医療・介護関連肺炎とも呼ばれています。



一般的には、図のように市中肺炎<医療ケア関連肺炎<院内肺炎<人工呼吸器関連肺炎の順に耐性菌の感染リスク、死亡率が上昇するとされています。

2005年に発表された米国胸部疾患学会と感染症学会の合同ガイドラインでは、医療ケア関連肺炎は院内肺炎や人工呼吸器関連肺炎と同様に耐性菌の頻度が高く、耐性菌をカバーする治療を行うことが推奨されました。

表に示しますとおり、米国からの疫学データは、医療ケア関連肺炎のMRSAや緑膿菌、それらを含む多剤耐性菌の頻度と死亡率は市中肺炎よりも高く、このガイドラインを支持するデータです。

一方、日本と欧州からのデータは、医療ケア関連肺炎の耐性菌の頻度は院内肺炎よりも低く、むしろ市中肺炎によく似ていることが報告されています。

	HCAP 米国 n=431 (Micek, AAC, 2007)	HCAP 日本 n=321 (Maruyama, CJD, 2013)	HCAP 英国 n=277 (Chalmers, CJD, 2011)
肺炎球菌	10.4%	33%	49.4%
インフルエンザ桿菌	4.2%	3.4%	14.6%
黄色ブドウ球菌	44.5%	11.5%	12.3%
MSSA	13.9%	3.6%	10.1%
MRSA	30.6%	6.9%	2.2%
腸内細菌科	20.6%	7.8%	6.7%
緑膿菌	25.5%	6.9%	2.2%
多剤耐性菌	46.7%	15.3%	5.5%
クラミドフィラニューモニエ	-	5%	2.2%
マイコプラズマニューモニエ	-	4%	1.1%
レジオネラニューモフィラ	0.2%	2.8%	3.4%
死亡率	24.6%	13.7%	14.8%

(上記の引用文献より改変)

また、これらの報告をまとめたシステマティックレビューでも医療ケア関連肺炎は、必ずしも耐性菌の感染を示す分類ではないことが報告されています。

これらのデータに基づいて2016年の米国胸部疾患学会と感染症学会の合同ガイドラインでは、医療ケア関連肺炎は院内肺炎から切り離し、市中肺炎に含めることが発表されました。しかしながら、先ほど示しました通り、米国では医療ケア関連肺炎の死亡率と耐性菌の頻度は市中肺炎よりも高いことは事実です。また、院内肺炎の原因微生物でさえ、市中肺炎の原因微生物と同じであったとの報告もあります。これらの報告から、肺炎の原因微生物は多様であり、「肺炎を発症する環境によって分類し、原因微生物を定義する」ことが必ずしも正しい方法ではないことが示唆されます。

重症度と耐性菌の危険因子に基づいた治療アルゴリズム

さて、我々は過去に、米国の肺炎診療の権威であるMichael Niederman先生が考案された、医療ケア関連肺炎に対して耐性菌の危険因子と重症度に基づいて初期治療を決定するアルゴリズムの有用性を検証しました。このアルゴリズムを用いて治療することで、90%以上の症例が適切な抗菌薬治療を受けることができ、良好な生命予後を維持したうえで、広域抗菌薬の使用を50%以上削減できることが実証され、2013年にClinical Infectious Diseasesへ発表しました。

この治療アルゴリズムを改変し、肺炎を発症環境により分類するのではなく、それぞ

これらの患者さんがもっている耐性菌の危険因子によって全ての肺炎を1つのアルゴリズムの中で治療できるかどうかを今回の前方視的施設共同観察研究で検証しました。

こちらが全ての肺炎を一つにまとめて治療するアルゴリズムです。肺炎と診断された場合、肺炎の分類は

問わずに重症度（ICU入院または人工呼吸器管理の必要性）を評価し、重症度を含めて表に示した耐性菌の危険因子が2つ以上ある場合は、耐性菌のリスクが高い群として、院内肺炎と同様に耐性菌をカバーする初期治療を選択します。耐性菌の危険因子が2つ



未満の場合は、耐性菌の

リスクが低い群として、市中肺炎と同様の耐性菌をカバーしない初期治療を選択します。

実際に検出された MRSA や緑膿菌などの多剤耐性菌は、耐性菌のリスクが高い群で、耐性菌のリスクが低い群よりも頻度が高い結果が得られ、肺炎の発症環境に基づかなくても患者個々が有する因子により適切に分類されることが示されました。

耐性菌の危険因子に基づいて分類された肺炎の原因微生物

	全ての肺炎 n=1089 (%)	耐性菌の 低リスク群 n= 752(%)	耐性菌の 高リスク群 n= 337(%)	P value *
肺炎球菌	288 (26.4)	204 (27.1)	84 (24.9)	0.458
黄色ブドウ球菌	69 (6.2)	33 (4.4)	36 (10.7)	<0.001
MRSA	24 (2.2)	6 (0.8)	18 (5.3)	<0.001
インフルエンザウイルス	91 (8.4)	78 (10.4)	13 (3.9)	<0.001
腸内細菌科	118 (10.8)	54 (7.2)	64 (19)	<0.001
緑膿菌	72 (6.6)	27 (3.6)	45 (13.4)	<0.001
モラクセラ・カタラーリス	54 (5)	34 (4.5)	20 (5.9)	0.321
ステプトコッカス・マルトフィリア	6 (0.6)	2 (0.3)	4 (1.2)	0.078
アシネトバクター・バウマニ	5 (0.5)	1 (0.1)	4 (1.2)	0.009
多剤耐性菌	127 (11.7)	40 (5.3)	87 (25.8)	<0.001
クラミドフィラ・ニューモニエ	26 (2.4)	18 (2.4)	8 (2.4)	0.984
クラミドフィラ・シグタタ	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0.691
マイコプラズマ・ニューモニエ	51 (4.7)	43 (5.7)	8 (2.4)	0.016
レジオネラ・ニューモフィラ	14 (1.3)	13 (1.7)	1 (0.3)	0.04
A型インフルエンザウイルス	23 (2.1)	14 (1.9)	9 (2.7)	0.391
B型インフルエンザウイルス	8 (0.7)	5 (0.7)	3 (0.9)	0.48
RSウイルス	8 (0.7)	6 (0.8)	2 (0.6)	0.528
3型パラインフルエンザウイルス	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.3)	0.523
不明	398 (36.5)	292 (38.8)	106 (31.5)	0.019

(Maruyama T and Niederman MS et al, CID, 2018)

耐性菌の危険因子に基づいて分類された生命予後と予後因子

全体の 83%がこのアルゴリズムに従った初期治療を受けましたが、95%で原因微生物をカバーする適切な初期治療が選択されました。生命予後は 30 日以内の死亡率で評価しましたが、肺炎全体で 7%、耐性菌のリスクが低い群では 4.5%、高い群では 12.5% という結果でした。

なお、従来の発症環境で分類した肺炎についても確認したところ、30日以内の死亡率は市中肺炎：4.7%，医療ケア関連肺炎：6.7%，院内肺炎：13.6%，人工呼吸器関連肺炎18.2%と、過去の報告と比較しても、生命予後は良好でした。

年齢、基礎疾患、入院時のバイタルサインや血液データなどの患者個々が有する因子と、市中肺炎、医療ケア関連肺炎、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎といった肺炎の

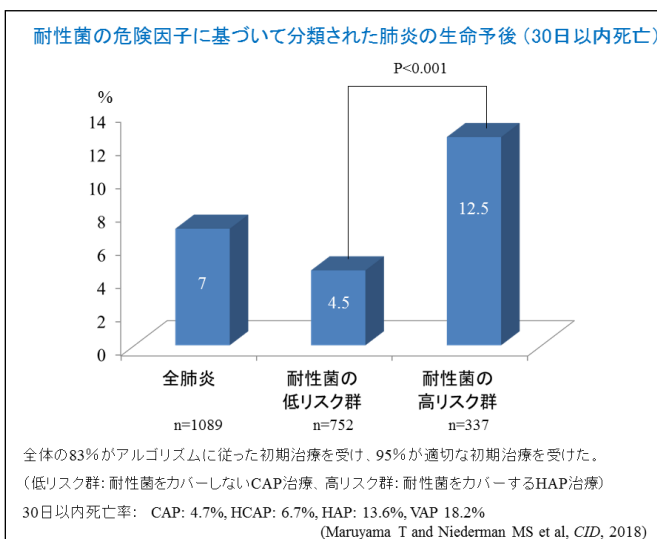
分類を組み合わせることで予後規定因子を多変量解析で評価したところ、低血圧、不適切な初期治療に加えて高齢、30%未満のヘマトクリット値、栄養不良、脱水、慢性肝疾患という、患者個々が有する因子が予後と有意な相関を示しました。なお、肺炎の分類（市中肺炎、医療ケア関連肺炎、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎）は予後との相関は認められませんでした。

これらの結果から、全ての肺炎は耐性菌の危険因子により、適切に分類、治療ができ、さらには肺炎の分類（市中肺炎、医療ケア関連肺炎、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎）よりも患者それぞれの持つ因子が生命予後の評価には重要であるということが示されました。

肺炎診療ガイドライン

さて、現在の肺炎診療ガイドラインは国によって方向性が異なります。2017年に発表された日本呼吸器学会のガイドラインでは、医療介護関連肺炎は、院内肺炎に含めて治療を行います。

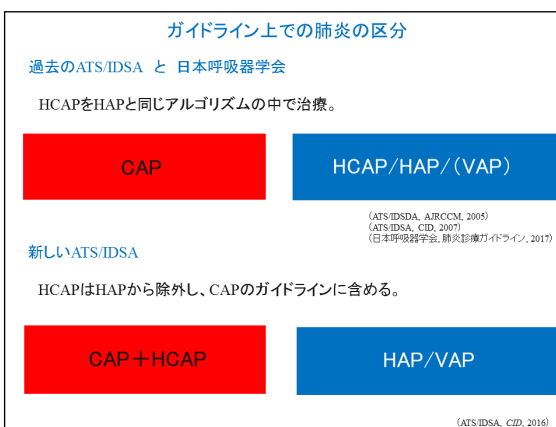
一方、2016年に発表された米国胸部疾



予後規定因子
 単変量、多変量ロジスティック解析 n=1089 (死亡例 76 vs 生存例 1013)

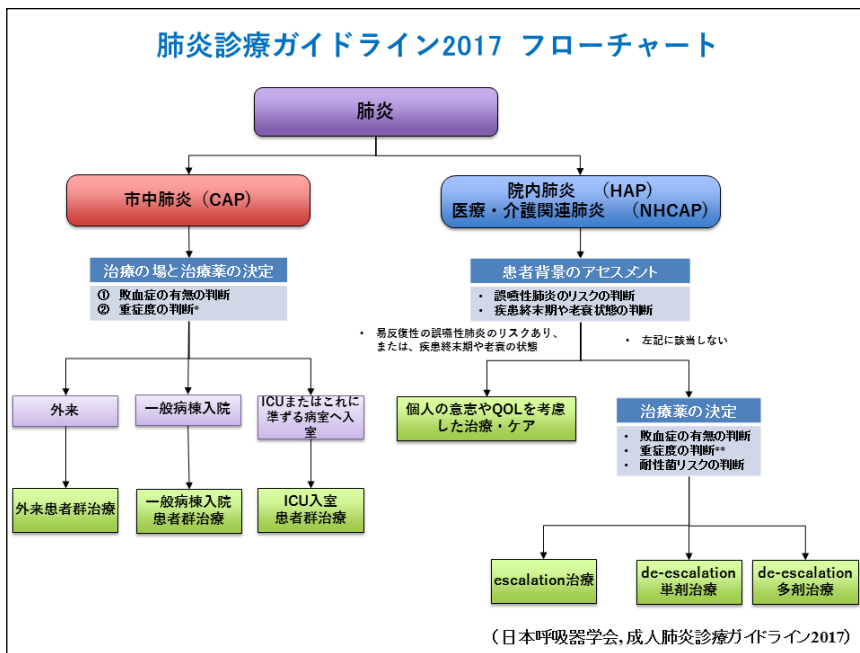
予後規定因子	単変量解析			多変量解析		
	Odds ratio	95% CI	p Value	Odds ratio	95% CI	p Value
多剤耐性菌の検出	2.212	1.231-3.975	0.008			
院内肺炎	2.457	1.414-4.271	0.001			
人工呼吸器関連肺炎	3.259	1.572-6.758	0.001			
慢性腎疾患	3.33	1.696-6.538	<0.001			
白血球 $\leq 4 \times 10^9/l$	3.384	1.344-8.52	0.01			
高齢 (≥ 75 歳)	2.338	1.358-4.026	0.002	1.972	1.1-3.535	0.023
ヘマトクリット <30%	4.11	2.517-6.709	<0.001	2.071	1.193-3.595	0.01
低栄養 (albumin <3.0g/dl)	4.223	2.527-7.057	<0.001	2.402	1.369-4.213	0.002
脱水 (BUN ≥ 21 mg/dl)	4.176	2.503-6.967	<0.001	2.529	1.454-4.401	0.001
不適切な治療	3.543	1.642-7.648	0.001	2.619	1.107-6.195	0.028
慢性肝疾患	3.387	1.345-8.529	0.01	3.029	1.126-8.149	0.028
低血圧 (SBP ≤ 90 mmHg)	5.282	3.071-9.085	<0.001	3.202	1.752-5.851	<0.001

肺炎の分類よりも患者個々の因子が予後に影響する。
 (Maruyama T and Niederman MS et al, CID, 2018)



患学会と感染症学会の合同ガイドラインでは医療ケア関連肺炎は院内肺炎から切り離し、市中肺炎に含めて治療を行います。

日本呼吸器学会は、肺炎診療をよりシンプルにするため、今まで市中肺炎、医療介護関連肺炎、院内肺炎と、3冊あったガイドラインを1冊にまとめました。しかしながら、図に示されているとおり、肺炎の分類ごとに重症度、耐性菌の危険因子を評価



する必要があるため、まだ複雑です。

米国からは、医療ケア関連肺炎を含めた市中肺炎のガイドラインが発表されることになっていますが、それ以降は肺炎診療をよりシンプル化する方針がとられることが推察されます。

本日紹介しました我々の研究では、患者個々の耐性菌の危険因子に基づいた1つのアルゴリズムの中で、すべての肺炎が適切に治療されることが示されました。本研究の成果は肺炎の予後を良好に保ちつつ、抗菌薬の過剰投与を防ぎ、さらには複雑化している肺炎の診療をシンプルにする一助となることを期待されています。

まとめ

- ・ 全ての肺炎は耐性菌の危険因子に基づいた1つのアルゴリズムの中で、適切に治療することができる。
- ・ 耐性菌の危険因子に基づいたアルゴリズムを使用することにより、不要な抗菌薬の投与を防ぎ、生命予後の増悪なく、肺炎診療は単純化される可能性がある。