トピックス

II. わが国の肺炎診療ガイドラインの進歩

3. 医療・介護関連肺炎（NHCAP）のガイドライン

門田 淳一

要 旨

医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare-associated pneumonia：NHCAP）が日本呼吸器学会において策定された。NHCAPは死亡率や耐性菌の状況から市中肺炎と院内肺炎の中間に位置しているが、主に高齢者肺炎と考えることができる。単なる重症度分類によらず、患者を取り巻く種々の条件を勘案した「治療区分」という考え方を導入して抗菌薬の選択を推奨した点に特徴がある。わが国の高齢者医療の在り方に一石を投じるガイドラインとなっている。

〔日内会誌 100：3503～3509, 2011〕

Key words 医療・介護関連肺炎, NHCAP, ガイドライン, 治療区分

1. 医療・介護関連肺炎ガイドライン作成の経緯

2005年、米国胸部学会（American Thoracic Society：ATS）/米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）の院内肺炎（hospital-acquired pneumonia：HAP）ガイドライン¹⁾のなかに医療ケア関連肺炎（healthcare-associated pneumonia：HCAP）という新たな肺炎のカテゴリーが登場した。HCAPとして定義された事項は、①90日以内に2日以上入院歴、②90日以内にナース・ホームや長期療養型施設での居住歴、③30日以内での注射による治療（抗菌薬、抗癌薬を含む）または創傷に対す

る治療、④30日以内に病院または透析施設を受診、⑤家族に多剤耐性菌感染者がいる、である。この定義に当てはめると、米国でのHCAPの頻度は67.4%であり上記カテゴリー①が全体の約70%と多い²⁾が、わが国の頻度は38%でカテゴリー②が約60%と最も多い^{3,4)}。予後に関しては米国もわが国も死亡率20%前後であり、CAPとHAPの中間に位置していると考えられるが、原因菌の分離頻度においては日米で相違がみられる。米国からの原因菌の報告は、急性期の入院を反映して人工呼吸器やintensive care unit（ICU）管理の患者が多いため、HAPの原因菌としてよくみられるmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）や緑膿菌の分離頻度が高く、市中肺炎（community-acquired pneumonia：CAP）

大分大学総合内科学第二講座

Diagnosis and treatment of pneumonia—Progress of the guidelines for treatment of pneumonia in Japan. Topics: II. Progress of guidelines for pneumonia treatment in Japan: 3. Guideline for nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP). Junichi Kadota: Internal Medicine 2, Oita University Faculty of Medicine, Japan.

トピックス

表 1. NHCAPの定義

-
1. 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
-

介護の基準

PS 3：限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベットか椅子で過ごす、以上を目安とする

1. には精神科病棟も含む

(文献 6 より)

で多い肺炎球菌などは低い²⁾。わが国ではHAPに近い緑膿菌、クレブシエラ属およびMRSAを含む黄色ブドウ球菌の分離頻度が高いものの、肺炎球菌もCAPと同程度に分離されている^{3,4)}。このような患者層あるいは分離菌などの相違は日米における医療保険制度等の医療環境の違いに起因していると考えられる。米国の入院日数は平均約 5 日であり、わが国の平均約 20 日に比すと短く、急性期ベッド数も 1,000 人当たり 2.7 でわが国の 8.2 に比べて少ない。そのため、米国では「ナーシングホーム」といわれるような長期療養型の施設が多く存在する。すなわち米国では急性期を過ぎると早期に退院するため、その後の医療ケア中に発症した肺炎はHCAPとして取り扱われるが、わが国では急性期を過ぎても状態が安定するまで比較的長い期間入院している場合が多いため、その間に発症した肺炎はHAPとして扱われてきた。一方、わが国では高齢者の増加が著しく介護等を必要とする人口が増加し、欧米には存在しない介護保険制度が存在している。このような医療介護システムのもとで「老健」や「特養」などの介護施設や自宅で介護を受けている高齢者が肺炎に罹患した場合にはCAPとして扱われてきた。しかし我々の報告では、このような介護を受けている高齢者に発症した介護施設関連肺炎（nursing home-acquired pneumonia：NHAP）は、いわゆる市中で健康に生活している者に発症する純粋なCAPに比べて、

肺炎桿菌やMRSAの分離頻度が高く予後も不良であり、CAPとは別に扱う必要があると考えられた⁴⁾。

このようにわが国の疫学、原因菌や予後の報告、及び医療制度等からみると、米国のHCAPの定義をそのまま導入するには無理があると思われる⁵⁾。従ってわが国ではHCAPという言葉に加えて「介護（nursing）」を強調した定義、すなわち医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare-associated pneumonia：NHCAP）が提唱され（表 1）、ガイドライン⁶⁾が作成されるに至った。本ガイドラインは、耐性菌を標的としたHAPに準じた治療（米国のHCAPに近い）に加えて、介護を必要とするような超高齢者を中心とした誤嚥性肺炎および予後不良の肺炎の診療を反映した（わが国の医療情勢を考慮した）ものとなっている。

2. 「治療区分」の決定

NHCAPはCAPやHAPに比べて高齢者に多いのが特徴で、そのため中枢神経系疾患などの基礎疾患の合併、日常生活活動の低下、あるいは抗菌薬使用歴などを背景に発症する。従って必ずしもCAPやHAPのように重症度に応じて耐性菌が分離されるとは限らず、また耐性菌を考慮した適正な抗菌薬が選択されたとしても、あるいは肺炎が重症でなくとも、宿主の状態によ

図 1. 治療区分アルゴリズム

(文献 6 より)

ては予後が不良となる場合も少なくない^{3,4,7)}。つまりNHCAP患者は均一でなく多様であることから、比較的病態が似通っているCAPやHAPのように重症度分類を単純に規定することは困難である。そこで本ガイドラインでは患者を取り巻く種々の条件を勘案して、患者を最もよく知る担当医の判断を尊重し、NHCAP患者にどのような治療が必要なのかという観点に基づいた、高齢者医療の倫理的側面をも含んだ「治療区分」という考え方が導入された。

担当医師がNHCAPと診断後、人工呼吸管理などの集中治療が必要とされるような重症例と判断した場合には、図1のD群となる。集中管理が必要と判断されないが、入院治療が必要な場合にはB群かC群となり、外来治療でよいと判断されればA群となる。B群とC群の違いは緑膿菌やMRSAなどの耐性菌のリスク因子があるかどうかで決まる。耐性菌のリスク因子として、El Solh

らは人工呼吸やICU管理をされた重症のNHAPであったにもかかわらず、抗菌薬の過去の投与歴がなく良好な日常生活活動がなされていた患者では耐性菌は分離されなかったとしている⁸⁾。わが国の耐性菌のリスク因子としては過去90日以内の抗菌薬の投与歴と経管栄養の施行の2つが挙げられている³⁾。本ガイドラインでは後者のわが国のエビデンスを採用し、2項目とも当てはまらない場合には「耐性菌のリスク因子なし」としてB群としている。逆にいずれか1項目あるいは2項目に該当する場合、あるいは以前にMRSAが分離された既往のある場合は「耐性菌のリスク因子あり」と判断してC群となる。

3. 抗菌薬の選択

NHCAPの原因菌として、これまでの報告をまとめると表2に示したように、耐性菌のリスク

トピックス

表 2. NHCAPにおける原因菌

耐性菌のリスクがない場合
●肺炎球菌
●MSSA
●グラム陰性腸内細菌（クレブシエラ属、大腸菌など）
●インフルエンザ菌
●口腔内連鎖球菌
●非定型病原体（とくにクラミドフィラ属）
耐性菌のリスクがある場合（上記の菌種に加え、下記の菌を考慮する）
●緑膿菌
●MRSA
●アシネトバクター属
●ESBL産生腸内細菌
MSSA：メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
ESBL：基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ

（文献 6 より）

がない場合には肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎クラミドフィラ、クラブシエラ属など、耐性菌のリスクがある場合には緑膿菌、MRSAなどを考慮する。NHCAPの患者においては侵襲的な検査をすることは難しく、喀痰も得られにくい状況も多いため、また誤嚥による嫌気性菌や口腔内常在菌の関与についても原因菌かどうかの解釈が難しい状況を考慮し、初期治療としてはこれらの菌に感受性のある抗菌薬を選択してエンピリック治療を開始する（図 2）。

1) 耐性菌のリスクがなく外来治療をする場合（A群）

肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、クラブシエラ属および肺炎クラミドフィラを主な標的として、CAPの外来治療に準じてβラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬（アモキシシリン/クラブラン酸：CVA/AMPC、スルバクタム/アンピシリン：SBT/ABPC）を基本とした経口抗菌薬が推奨される。外来で注射薬を選択する場合には、肝代謝型で半減期が約 7 時間程度と長い、1 日 1 回の投与で有効性が得られるセフトリアキソン（CTRX）が推奨される。し

かしβラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬や CTRXは肺炎クラミドフィラなどの非定型病原体に無効のため、マクロライド系抗菌薬（クラリスロマイシン：CAM、アジスロマイシン：AZM）を併用する。日本ではペニシリンあるいはマクロライド耐性肺炎球菌やβラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌の分離頻度が高いことから、外来治療においてはこれらの細菌と非定型病原体を同時にカバーできる経口レスピラトリーキノロン系薬（ガレノキサシン：GRNX、モキシフロキサシン：MFLX、レボフロキサシン：LVFX）も選択肢の一つである。実際 680 人の重症でないNHAPにおける抗菌薬の有効性に関する報告では、原因菌の記載はないものの経口のLVFXが有効で予後良好であったとされている⁹⁾。しかしLVFXは誤嚥性肺炎を疑う場合には嫌気性菌に対する効果が弱いため、GRNXやMFLXを選択するほうが望ましい。また高齢者が対象のNHCAPでは、腎機能に影響されず用量調節を必要としないMFLXが有用である。なおガイドラインの図に記載はないが、AZM-SR製剤も 1 回投与量が高用量で、単回で治療が完

図2. 抗菌薬の選択

(文献6より)

結するため服薬コンプライアンスが良く、細菌と非定型病原体を同時にカバーできることからレスピラトリーキノロンと同様に推奨される。

2) 耐性菌のリスクがなく入院治療をする場合 (B群)

この場合も肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、クラブシエラ属および肺炎クラミドフィラを主な標的として、注射用βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬であるSBT/ABPC、セフェム系薬のCTRX、抗緑膿菌活性の低いカルバペネム系薬のパニペネム・ベタミプロン (PAPM/BP)、およびレスピラトリーキノロンのLVFX注射薬が推奨される。この抗菌薬選択は日本呼吸器学会のHAPガイドラインの軽症群 (A

群)に相当する。NHAPの患者などで誤嚥性肺炎を疑った場合には、嫌気性菌に抗菌力のあるSBT/ABPCやPAPM/BPが適応となる。一方これらのβラクタム系薬は肺炎クラミドフィラなどの非定型病原体には感受性がないため、これらの関与が疑われる場合には細菌も同時にカバーできるLVFXが適応となる。しかしLVFXは嫌気性菌に抗菌力が乏しいため、誤嚥性肺炎が否定できないときには、ガイドラインに記載はないがクリンダマイシン (CLDM) の併用も考慮するとよい。市中肺炎では、重症度が上がるにつれてβラクタム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬との併用療法が、βラクタム系抗菌薬あるいはニューキノロン系抗菌薬の単剤治療に比べて予後が良

トピックス

好であるとの結果が多くみられるため、マクロライド系抗菌薬の併用も有用と思われるが、今後わが国においてNHCAP患者での検証が必要であろう。

3) 耐性菌のリスクがあり、入院治療をする場合 (C群)

B群にみられる原因菌に加えて緑膿菌やMRSA等のいわゆる耐性菌を標的としてエンピリック治療を行う。抗緑膿菌活性のあるβラクタム系抗菌薬の第3, 4世代セフェム系抗菌薬(セフピロム: CPR, セフェピム: CFPM), イミペネム・シラスタチン (IPM/CS), メロペネム (MEPM) やドリペネム (DRPM) などのカルバペネム系抗菌薬およびタゾバクタム・ピペラシリン (TAZ/PIPC) が推奨される。さらにシプロフロキサシン (CPFX) やパズフロキサシン (PZFX) など抗緑膿菌効果の高いニューキノロン系注射薬も有用である。PZFXは1日2gの高用量で使用すれば肺炎球菌にも抗菌力がある。しかしセフェム系薬やニューキノロン系薬は嫌気性菌には抗菌力が弱いためSBT/ABPC, CLDMの併用を考慮する。また、注射用メトロニダゾール (MTZ) も今後上市されれば嫌気性菌を標的とした併用薬として有用である。MRSAのリスクがある場合にはバンコマイシン (VCM), テイコブラニン (TEIC) やリネゾリド (LZD) が推奨されるが、アミノ配糖体系薬のアルベカシン (ABK) も有効である。肺炎クラミドフィラなどの非定型病原体による肺炎が考えられる場合には、ニューキノロン系抗菌薬を選択する。

4) 集中治療を考慮する重症症例の場合 (D群)

NHCAPの原因菌としては稀な頻度であるが重症化の可能性のあるレジオネラ属や非定型病原体をカバーするために、ニューキノロン系抗菌薬あるいは今後上市が予定されている注射用AZMをC群のβラクタム系抗菌薬と併用する。敗血症を伴うような、あるいはICU管理が必要な重

症市中肺炎では、βラクタム系抗菌薬にマクロライド系抗菌薬を併用する群がニューキノロン系抗菌薬を併用する群より予後が良好であると報告され¹⁰⁾、その機序として敗血症など高サイトカイン血症を伴うような重症例では、その予後の改善にマクロライド系抗菌薬の抗炎症作用が重要な役割を果たしている可能性が指摘されている。今後わが国においても重症市中肺炎に加えて重症NHCAPにおける併用療法のエビデンスの蓄積が求められる。

おわりに

NHCAPは死亡率や耐性菌のリスクからみるとCAPとHAPの中間に位置していると思われるがその多くは高齢者肺炎であり、治療戦略には高齢者医療の倫理的側面も考慮する必要がある。NHCAP診療ガイドラインはこのことに配慮し、単に重症度別に抗菌薬を推奨せず、種々の患者背景を勘案し治療区分という考え方を取り入れて抗菌薬を推奨した点に特徴がある。NHCAP患者を診療する医療従事者が本ガイドラインを活用し、わが国におけるエビデンスを構築して、さらにガイドラインが進歩していくことが肝要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 門田淳一: 講演料 (アボットジャパン, 塩野義製薬, 第一三共, 大正富山医薬品, 大日本住友製薬, バイエル薬品, ファイザー), 寄付金 (アステラス製薬, 大日本住友製薬)

文 献

- 1) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 171: 388-416, 2005.
- 2) Micek ST, et al: Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. Antimicrob Agents Chemother 51: 3568-3573, 2007.
- 3) Shindo Y, et al: Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospi-

- tal. *Chest* 135 : 633–640, 2009.
- 4) Umeki K, et al : Clinical feature of health care-associated pneumonia (HCAP) in a Japanese community hospital-comparison among nursing home-associated pneumonia (NHAP), HCAP other than NHAP and community-acquired pneumonia. *Respirology* 16 : 856–861, 2011.
 - 5) 門田淳一, 河野 茂 : わが国の医療介護関連肺炎の概念は米国の医療ケア関連肺炎と整合性を保つべきか? 内科, 南江堂 107 (6) : 1372–1377, 2011.
 - 6) 日本呼吸器学会 医療・介護関連肺炎(NHAP)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, 2011.
 - 7) Maruyama T, et al : A prospective comparison of nursing home-acquired pneumonia with hospital-acquired pneumonia in non-intubated elderly. *Respir Med* 102 : 1287–1295, 2008.
 - 8) El Solh AA, et al : Indicators of potentially drug-resistant bacteria in severe nursing home-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 39 : 474–480, 2004.
 - 9) Loeb M, et al : Effect of a clinical pathway to reduce hospitalizations in nursing home residents with pneumonia : a randomized controlled trial. *JAMA* 295 : 2503–2510, 2006.
 - 10) Martin-Loeches I, et al : Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 36 : 612–620, 2010.
-