肺炎診療の動向

山田 充啓

要 旨

世界に先駆けて超高齢社会に突入した我が国において、高齢者で罹患率の高い疾患である肺炎が、死亡率の第3位となっており（人口動態統計2016，厚生労働省），高齢者への肺炎対策は，医療のみならず社会・経済の面からも重要な課題となっている。肺炎は発生場所・患者背景により原因微生物が異なることもあり，市中肺炎，院内肺炎，医療・介護関連肺炎に大別されており，重症度，原因微生物，患者状況を踏まえて治療場所・治療法を決定すべき疾病である。現在，新規抗菌薬の開発は滞っており，肺炎治療薬の劇的な進歩は望めない状況である。一方，分子生物学的手法を用いた原因微生物の診断法は，multiplex polymerase chain reaction (mPCR) 法など，臨床の現場でも応用可能な技術が進歩してきており，原因微生物の迅速かつ的確な診断により，適切な抗菌薬の選択につながる事が期待されている。抗菌薬に係る研究動向等も踏まえ，限られた抗菌薬の中から適切な抗菌薬を選択し，適切な投与期間・用量で，肺炎診療を現在も未来も継続して行う事が重要である。

〔日内会誌 106：2246～2253，2017〕

Key words 市中肺炎，院内肺炎，医療・介護関連肺炎，遺伝子診断，メタゲノム解析

はじめに

日本は世界にも類を見ない超高齢社会を迎えており，高齢者の罹患率が高い疾患である肺炎は，社会・経済の観点からも大きな課題となっている。本稿では，肺炎の疫学的現状及び原因菌の動向について概説すると共に，遺伝子診断法の進歩及び肺炎治療に関する最新の研究報告の紹介も含め，肺炎診療の動向及び現状での問題点を論じたい。

1. 肺炎の疫学的現状

2015年現在，日本は65歳以上の人口が総人口に占める割合が26.7%となっており，世界第

1位の超高齢社会である。高齢者は，身体機能の低下または併存する基礎疾患のため，肺炎に罹患しやすいことから，日本では高齢化が問題になり始めた1980年頃より，罹患率，死亡率共に持続的に増加している。2014年の厚生労働省患者調査の概況によると，1日あたりの患者数，人口10万人に対して，外来患者の受療率6，入院患者27，合計33となっており，入院患者の場合，肺癌の受療率（外来患者13，入院患者15：合計28）よりも多い。肺炎の死亡率は，戦後にかけて抗菌薬の開発，社会環境の整備等により急速に減少するも，1980年代に増加に転じ，2011年には，長期間，日本人の死因であった脳血管疾患に代わり，日本人死因の第3位となっている（図1）。最新の2016年人口動態推

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野

The Cutting-edge of Medicine ; New aspects in the management of pneumonia.

Mitsuihiro Yamada : Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

図1 日本人死因の推移

計によれば、11万4,000人（人口10万人あたり91.2）が肺炎にて死亡しており、超高齢社会を迎えた日本における公衆衛生上の大きな課題となっている。

2. 原因微生物の状況

肺炎は細菌を主体とした病原微生物による感染症であり、その診療において原因微生物の同定に努めると共に、その動向について把握し、治療にあたるのが重要である。肺炎は発症の場により、市中肺炎（community-acquired pneumonia：CAP）、院内肺炎（hospital-acquired pneumonia：HAP）、医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare-associated pneumonia：NHAP）に大別され、それぞれの群に対する診断・治療指針が制定されてきた。これは、それぞれの群において、原因微生物が異なることも理由となっている。ここでは、最近の網羅的遺伝子解析の結果も含め、肺炎の原因微生物の状況について述べる。

1) 市中肺炎

市中肺炎の原因微生物に関してはこれまで国内から多数報告されている^{1,2)}。その共通する傾向としては、肺炎球菌が最も多く、続いてインフルエンザ菌が多く検出されている（表1）。その他、モラクセラ・カタラーリス、黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌、緑膿菌、大腸菌等が検出されており、また、非定型肺炎の病原体としては、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミドフィラ、レジオネラ属菌が検出されている。病原微生物の頻度は、2000年代の医療・介護関連肺炎の概念提唱により、従来、市中肺炎の病原微生物として認識されていた黄色ブドウ球菌、腸内細菌、緑膿菌の肺炎患者の多数が、医療・介護関連肺炎に分類されるようになる等、診断基準や診断法の変化にも影響され、変遷している。

近年、従来の微生物培養同定、抗原検出、血清診断では検出できなかった微生物を、その遺伝子を検出することにより診断・検出する試みがなされており、市中肺炎を対象とした報告も

表 1 市中肺炎の原因微生物

(文献 1 を参照・改変)

原因微生物	頻度
肺炎球菌	23~26%
インフルエンザ菌	2~7%
黄色ブドウ球菌	0~2%
肺炎桿菌	1~4%
肺炎クラミジア	3~5%
肺炎マイコプラズマ	2~11%
緑膿菌	1~2%
モラクセラ・カタラーリス	2%
大腸菌	0~1%
レジオネラ属	1~2%
病原微生物不明	39~55%

頻度は複数の調査研究による原因微生物頻度の範囲を示す。診断は培養同定のほか、血清学的診断、尿中抗原による診断を含む。

なされている。BAL (bronchoalveolar lavage) 液を対象とした国内市中肺炎患者の細菌 16S ribosomal RNA (ribonucleic acid) 遺伝子クローニング解析によれば³⁾、これまでの報告と同様、肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマ、モラクセラ・カタラーリスが上位を占める一方、口腔内菌や従来方法では検出が困難な嫌気性菌も検出されており、新たにこれらの菌による市中肺炎が無視できないことが示唆されている(表 2)。一方、血清抗体検査により診断され、非定型肺炎の主要病原微生物である肺炎クラミドフィラは検出されておらず、本研究も含め、肺炎クラミドフィラの市中肺炎における原因微生物としての意義については疑問も呈されるようになってきており、今後の検討が必要である。

2) 院内肺炎/医療・介護関連肺炎

HAP については、CAP と異なり、耐性菌が多いことが共通して報告されており、MRSA (methicillin-resistant *staphylococcus aureus*)、MSSA (methicillin-susceptible *staphylococcus*

表 2 細菌 16S ribosomal RNA 遺伝子のクローニング解析による市中肺炎患者の原因細菌解析

(文献 2 参照)

原因微生物*	頻度
肺炎球菌	18.8%
インフルエンザ菌	18.8%
肺炎マイコプラズマ	17.2%
モラクセラ・カタラーリス	9.4%
黄色ブドウ球菌	3.1%
パストレラ・ムルトシダ	1.6%
口腔内菌	15.7%
連鎖球菌	9.4%
ナイゼリア属	4.7%
コリネバクテリウム	1.6%
嫌気性菌	15.7%
プレボテラ属	7.8%
フソバクテリウム属	4.7%
ベイロネラ属	1.6%
クロストリジウム属	1.6%

*市中肺炎患者 64 名の気管支肺胞洗浄液中に含まれる第一優占菌種を解析。

aureus) を含めた黄色ブドウ球菌、緑膿菌が上位を占め、腸内細菌、緑膿菌以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌等が検出されている(表 3)^{2, 4)}。NHCAP は、①長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している、②90 日以内に病院を退院した、③介護を必要とする高齢者身体障害者、④通院にて継続的に血管内治療を受けている、のいずれかに該当する患者に発症した肺炎とされており、発症者の状況・環境によって定義・区分された肺炎である。本定義からもわかるように、①と③の患者群は誤嚥性肺炎を含めた高齢者の重症肺炎の要素が強く、一方、②と④は医療機関に関連した、いわゆる院内肺炎に近い薬剤耐性菌の要素が強く、実際の原因微生物の調査報告でも、市中肺炎、誤嚥性肺炎、院内肺炎の起炎菌が混在している。日本における NHCAP の解析から判明している薬剤耐性菌の危険因子は、①過去 90 日以内に 2 日以上抗菌

表 3 院内肺炎の原因微生物
(文献 4 を参照, 改変)

原因微生物	頻度
黄色ブドウ球菌	20~49%
緑膿菌	11~24%
クレブシエラ属	2~8%
エンテロバクター属	2~11%
ステノトロフォモナス	1~4%
セラチア属	2~7%
インフルエンザ菌	2~10%
肺炎球菌	2~5%
アシネトバクター属	1~15%
大腸菌	2~5%
他の連鎖球菌	1~14%

頻度は複数の調査研究による原因微生物頻度の範囲を示す。

薬使用歴がある, ②経管栄養をしている, の2つであるが, MRSA が分離された既往がある場合はMRSA感染の危険ありと判断すべきである。よって, NHCAPにおける原因微生物は耐性菌のリスク因子の有無別に分類して対応するのが望ましい (表 4)^{2, 5)}。

3. 肺炎原因微生物診断の進歩

肺炎の原因菌を同定する方法として, 現在でも中心となっている方法は, 喀痰等の患者検体の培養による同定である。しかしながら, 現在の培養法では, 培養に時間がかかること, 菌によっては特殊な培養条件が必要であること, 喀痰等の気道検体からの嫌気性菌の検出等培養が困難な細菌が存在すること等の理由により, 培養法による原因菌の同定率は低く, 肺炎治療の全期間に亘って, 広域な抗菌作用を持つ抗菌薬が使用される一因ともなっている。

培養が困難な病原微生物の検出も含め, 微量な微生物の遺伝子に焦点を当て, 遺伝子を増幅し検出するという分子生物学的手法が応用されている。実際, PCR法やLAMP (loop-mediated

表 4 NHCAP における原因微生物 (文献 5 参照)

<p>耐性菌のリスクがない場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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
<p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●緑膿菌 ● MRSA ●アシネトバクター属 ● ESBL 産生腸内細菌

isothermal amplification) 法による同定は, 肺炎マイコプラズマ, レジオネラ, 結核菌, さらにはインフルエンザウイルスに臨床応用されている。このような単一菌種の同定のほかに, 臨床検体から包括的に病原体を検出する方法が研究段階にて行われている。ここでは, 臨床実用化の可能性も高いmultiplex PCR法と費用・時間等の面から臨床応用化には問題があるものの, 学術的解析に多大な貢献をしているマイクロバイーム (微生物叢) 解析に触れる。

1) multiplex PCR法

Multiplex PCR法は, 複数の病原微生物特異的なプライマーペアを使用して, 同時に増幅することにより, 複数の病原微生物を同定する方法である。近年は, 検体からの核酸抽出から増幅反応, 検出までを全て自動で行うシステムが開発されており, 欧米では, 既に一部の製品が病原微生物の同定のほか, 薬剤耐性菌の検出目的に承認・使用されている (図 2)。最近, multiplex PCR法による包括的な細菌・ウイルス検出法が市中肺炎の診断・治療に有効かについての検討が英国より報告されている⁶⁾。323名の入院を要した成人市中肺炎の患者を対象とし, 喀痰 (96%) または気管内吸引物 (4%) の患者検体を従来法による培養同定検査と 26 種の病原微生物を標的としたmultiplex PCR法検査が施行

A

B

図2 multiplex PCR system の1例

bioMérieux 社の multiplex PCR system 「FilmArray」. 欧米では, 上気道感染症, 血流感染症, 腸管感染症, CNS 感染症をターゲットにしたパネルが販売されており, 2 分程度のハンドリング操作と約 1 時間の測定時間でおよそ 20 種類の病原微生物の結果が得られる (A). 薄膜フィルムにて構成されたパウチに凍結乾燥した試薬及びセラミックビーズが既に装填されており, 検体の前処理, 核酸の抽出及び精製, multiplex PCR による核酸増幅反応及びターゲット領域の検出が自動的に実施される (B).

された. その結果, 従来の培養法では 39% の患者でしか病原微生物が検出されなかったのに対し, multiplex PCR 法では 87% の患者まで病原体を検出することができたと報告されている. 30% の患者ではウイルスも検出されたが, ウイルスが検出された患者の 80% は細菌も同時に検出されていた. さらに, 治療法との比較検討から, multiplex PCR 法検査の結果は, 77% の患者の抗菌薬の de-escalation と 6% の患者の esca-

lation を導いたと報告されている. 本報告は multiplex PCR 法検査が肺炎の原因微生物の早期同定を通じて, 抗菌薬の適正な選択に貢献する可能性を示唆している. 今後の課題としては, 目的微生物の定量化やパネル内容のさらなる充実化等があるものの, 肺炎を診療する医師に有用な情報を提供できる検査法と期待されている.

2) マイクロバイーム解析

マイクロバイームとは、ある着目する部位に生存する微生物群全体及びその情報を意味する用語である。具体的には着目する部位（例：腸管，気道）よりDNA（deoxyribonucleic acid）全体を分離し，そのDNA配列を大量に決定し，その部位に存在する微生物を一挙に同定解析する。サンプルに存在する微生物集団から直接微生物ゲノムを調整し，そのゲノムDNAをヘテロな状態のまま網羅的に解読する方法であり，培養に依存することなく，患者検体中の微生物叢を網羅的に解析することができる。従来の方法では，細菌の16S ribosomal RNA遺伝子の共通領域にプライマーを設定し，PCR法にて細菌の遺伝子を網羅的に増幅後，プラスミドベクターに増幅された遺伝子を組み込み，大腸菌に感染させプラスミドを増幅した後，各クローンの塩基配列を解析していたため，得られる細菌叢の情報も限られていた。しかしながら，次世代シーケンサーの進歩により，PCRにより増幅した16S ribosomal RNA PCR産物から直接遺伝子配列が取得できるようになり，より網羅的な解析が可能となっている。個々の患者に用いるには，費用及び解析時間の問題があり，現実的ではないが，微生物疫学的な調査研究や微生物学叢の変化が宿主に与える影響の解析等学術的には有用な研究手法であり，国内外から肺炎患者の検体を対象にした報告は，従来法では知り得なかった事実を明らかにしている^{3,7)}。

4. 肺炎治療における最近の研究動向

1) 市中肺炎患者に対する

コルチコステロイド補助療法の意義

市中肺炎患者に対する治療として，抗菌薬治療に付随してコルチコステロイド薬を投与することは，しばしば臨床現場で実施されている。

近年，その効果・適用についてのランダム化比較試験及びメタアナリシスが行われている。

Torresらは重症で炎症反応が高い（CRP 15 mg/dl以上）入院市中肺炎患者120人を対象にランダム化比較試験を行っている⁸⁾。その結果，メチルプレドニゾロン投与群（0.5 mg/kg，12時間毎，5日間）は最終的な院内死亡率には差がなかったものの，治療失敗例（状態の悪化，人工呼吸器の導入，画像診断上の増悪等）が有意に減少していた（odds比0.34 [95%信頼区間，0.14 to 0.87]； $p=0.02$ ）。この他にも日本におけるDPC(diagnosis procedure combination)データベースを用いた大規模症例対照研究が実施されており，カテコラミン製剤を投与されていた重症入院市中肺炎患者を対象に解析を行った結果，コルチコステロイドを投与されていた群で28日間死亡率が有意に低かった（27.5% vs 34.2%， $p<0.001$ ）と報告している⁹⁾。一方，ランダム化比較試験を対象にした最近のメタアナリシス研究では，市中肺炎患者全体でも，重症市中肺炎患者でも死亡率は有意に改善しておらず（図3），ARDS（acute respiratory distress syndrome）の発症リスクの減少と入院日数，ICU入室日数の減少のみ関係していた¹⁰⁾。いずれの研究でも，1週間以内の短期コルチコステロイドによる有意な有害事象は認めず，比較的安全な補助療法であることが示されており，全ての市中肺炎患者に対する投与は勧められないものの，ショック合併例等重症患者CAP患者には有効な補助療法である可能性がある。

2) 市中肺炎に対する適切な抗菌薬投与期間

市中肺炎の抗菌薬の投与期間については，臨床的に改善・安定している患者であれば，最低5日間の短期間投与が欧米のガイドライン等で推奨されているが，これまで強力なエビデンスがなかった。最近，実際に妥当性を評価した多施設ランダム化比較試験が報告されている¹¹⁾。抗菌薬治療開始より5日目に無作為割り付けを

A 市中肺炎全体での比較

B 重症市中肺炎での比較

図3 コルチコステロイド併用療法による市中肺炎死亡率を検討した

ランダム化比較試験メタアナリシス研究 (文献10より作図)

市中肺炎患者全体 (A) でも、重症市中肺炎患者 (B) でも、コルチコステロイド併用療法が抗菌薬単独療法に比し、死亡率を有意に改善させる効果は認められなかった。

行い、コントロール群 (n=162) は主治医の判断に任せて抗菌薬の治療期間が決定され、介入群 (n=150) では48時間以上37.8度未満が継続しており、臨床的に不安定 (①収縮期血圧が90 mmHg未満, ②心拍数が101以上, ③呼吸数が25以上, ④room airで動脈血酸素飽和度が90%未満または動脈血酸素分圧が60 mmHg未満のどれかを満たす) でなければ抗菌薬は中止された。実際の治療期間の中央値はコントロール群で10日間, 介入群で5日間であった。解析の結果, 症状改善率 (10日目: コントロール群48.6% vs 介入群56.3% ($p=0.18$), 30日目:

88.6% vs. 91.9% ($p=0.33$)), 及び市中肺炎症状質問用紙スコア (5日目: 24.7 vs 27.2 ($p=0.10$), 10日目: 18.6 vs. 17.9 ($p=0.69$)) はコントロール群と介入群にて差異がなかった。30日死亡率, 入院期間, 抗菌薬による有害事象にも差異を認めなかった。本報告は, 臨床経過が安定していれば, 最低5日間の短期間投与は従来の投与方法・期間に比し, 市中肺炎の治療経過を悪化させないことを示唆している。肺炎の原因菌毎に治療期間が異なる可能性等の問題点もあるが, 今後のさらなるエビデンスの追加により, 抗菌薬を長めに投与するという治療傾向

の改善が期待される。

おわりに

肺炎は発生場所・患者背景によって原因微生物も大きく異なることから、診療を開始するにあたって、市中肺炎と院内肺炎、医療・介護関連肺炎の区分が必要となる。さらには、院内肺炎、医療・介護関連肺炎の場合、重篤な基礎疾患あるいは高齢に伴う老衰等に依っては患者状況を踏まえた治療の選択・縮小も必要となることもあり、患者背景の丁寧な検討も超高齢社会

の日本では重要な点と考えられる。現在、新規抗菌薬の開発が滞っている状況であり、肺炎治療薬そのものの劇的な進歩は望めない状況である。よって、本稿でも紹介した遺伝子学的診断等、臨床現場でも応用可能な原因微生物の迅速かつ的確な診断法を進歩させ、限られた抗菌薬の中から適切な抗菌薬を選択し、かつ適切な投与期間・用量を用いて肺炎診療を行うことが現在も未来も重要であると考えらる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 梅木健二, 門田淳一: 市中肺炎: 概念の変遷と原因菌の動向. 日本内科学会雑誌 105 : 984-989, 2016.
- 2) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017作成委員会: 成人肺炎診療ガイドライン2017, 2017.
- 3) Yamasaki K, et al : Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. PLoS One 8 : e63103, 2013.
- 4) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人院内肺炎診療ガイドライン, 2008.
- 5) 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: 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン, 2011.
- 6) Gadsby NJ, et al : Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis 62 : 817-823, 2016.
- 7) Chen C, et al : New microbiota found in sputum from patients with community-acquired pneumonia. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 45 : 1039-1048, 2013.
- 8) Torres A, et al : Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response : a randomized clinical trial. Jama 313 : 677-686, 2015.
- 9) Tagami T, et al : Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients. Eur Respir J 45 : 463-472, 2015.
- 10) Wan YD, et al : Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia : A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest 149 : 209-219, 2016.
- 11) Uranga A, et al : Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia : A Multicenter Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 176 : 1257-1265, 2016.