

市中肺炎 Community-Acquired Pneumonia (Review Article)

NEJM, Oct.23,2014

西伊豆早朝カンファ 西伊豆健育会病院 仲田和正 H27.7

著者

Daniel M. Muscher, M.D. Baylor College of Medicine, 分子ウイルス・微生物科、Houston
Anna R. Thorner, M.D. Brigham and Women's Hospital, 感染症科

NEJM の 2014 年 Oct.23 に市中肺炎の総説 (review article) がありました。

既に上野勝則先生がまとめて下さいましたが (TFC: 情報提供 5314)、
小生も精読してみたかったので、「怒涛の反復」ということで
再度まとめてみました。

家内に「この市中肺炎読んで」と言ったところ「シチュー??」
と聞き返されました。

この総説の最重要点は以下の 26 点です。

- ・ 抗菌薬のない時代、肺炎の 95% は肺炎球菌だった。
- ・ CAP のよくある原因は肺炎球菌、インフルエンザ菌、ブドウ球菌、インフルエンザウイルス
- ・ やや稀な原因は緑膿菌、クレブジエラ、モラキセラ、pneumocystis。
- ・ COPD でインフルエンザ菌、モラキセラ多い。
- ・ COPD、気管支拡張でステロイド使用者は緑膿菌、グラム陰性菌多い。

- ・ COPD、気管支拡張では緑膿菌をカバーせよ。
- ・ CAP 患者の 20 から 40% は PCR で呼吸器ウイルス見つかる。
- ・ 肺炎球菌は胸膜性胸痛起こしやすい。
- ・ 老人肺炎は発熱、咳、痰、白血球上昇のないことが多い。
- ・ 血培陽性は肺炎球菌 > インフルエンザ菌、緑膿菌 > モラキセラ

- ・ procalcitonin < 0.1 なら細菌性は否定的。
- ・ 重症度スコアに PSI、CURB-65、SMART-COP、A-DROP
- ・ 検査は G 染、痰培、血培、尿 Legionella、肺炎球菌、multiplex PCR
- ・ 肺炎診断したら可及的速やかに抗菌薬開始。
- ・ 治療期間は 5 から 7 日、ブドウ球菌、グラム陰性は長めに。
- ・ CAP 外来治療はクラリスかビブラマイシン

- ・ 合併症、前抗菌薬投与ある時はクラビット、アベロックス、クラリス/ジスロマック + オクゲメンチン
- ・ キノロンはマクロライドより 1 段階上。
- ・ 入院患者はクラビット、ジスロマック + ロペフィン、クラリス + ロペフィン。
- ・ マクロライド (クラリス、ジスロマック) は免疫調整作用あり βラクタムに併用。
- ・ インフルエンザ合併時、流行時は CAP 治療にタミフル併用!

- ・ステロイド使用者、インフルエンザ感染者は MRSA カバー！
- ・COPD、気管支拡張でステロイド、免疫抑制使用者は緑膿菌カバー！
- ・細菌性は超急性、ショック、風邪症状なし、風邪→悪化、胸痛、白血球↑、葉性肺炎
- ・非定型は若年、家族発症、5 日以上の咳、喀痰なし、白血球正常、procalcitonin 低値
- ・ウイルスは風邪症状、斑状陰影、白血球正常、インフルエンザ流行、procalcitonin 低値
- ・市中肺炎は心不全、心房細動、心筋梗塞合併しやすい。

1. 肺炎治療の歴史

抗菌薬の出現以前は、肺炎に一体どんな治療をしていたんだろうと思いを調べてみました。

18 世紀、オーストリア王妃 (Empress) が咳、痰、胸痛を訴え、治療として瀉血 (しゃけつ：静脈から出血させる) が行われ初日に 1.5 から 2L 瀉血、それでよくならず翌日 2.5 から 3L 瀉血したところ治療の甲斐なく死亡したとのことです (そりゃそうだろう)。

瀉血はヒポクラテスの時代からヨーロッパで行われていました。

床屋の看板のサインポールの赤、青、白の縞模様はもともと赤、白の縞模様だったそうで赤は血液、白は止血帯、ポール自体の形は瀉血の際、患者に握らせた棒だそうです。

沖縄でも瀉血は昔よく行われ背中や頭を剃刀で切って泡盛で消毒したそうです。昭和 40 年代でもかなり行われていたようです。

ヒポクラテスによると「肺炎は発症後 7 日目に亡くなる」そうで、これが肺炎の自然経過なんだろうなあと思いました。

Galen (120-210AD) は肺炎 (pneumonia) と胸膜炎 (pleurisy) は既に区別しています。

肺炎の原因が判ったのは 1875 年 Edwin Krebs が気道内に細菌を見つけた時からです。

1881 年に肺炎球菌がパスツールらにより発見され、1888 年には肺炎球菌が犬、羊で肺炎を起こすことが突き止められました。

1884 年 Gram がグラム染色を開発しましたが当初はただ細菌を見つけるためだけで、G 染による細菌の鑑別が行われるようになったのはずっと後です。

肺炎球菌は 1920 年に *Diplococcus pneumoniae* と名づけられましたが 1974 年に *Streptococcus pneumoniae* に変更になったそうです。

第一次大戦中 (1914-1918)、Sir Adolphe Abraham は 558 例の大葉性肺炎を報告しており (X 線発見は 1895)、症状は胸痛が常にあり死亡率 10.9%、実に 20%は膿胸になったとのことです。

胸痛が常にあったということはすぐ胸膜炎に至り易い肺炎球菌が多かったということでしょうか。

肺炎の治療はブランデーを飲ませる、胸にアイスパックを当てる、酸素、新鮮な空気、鎮静剤などで、結局治療は expectant (成り行きをまつ) でしかありませんでした。必要なのは「信仰、希望、博愛」とのことです。Osler は 1898 年に肺炎に酸素投与を勧めています。酸素投与で一時的に症状はよくなるけど、そのあとすぐ亡くなる患者も多く、本当に良いのかわからないと述べています。

(History of Pneumonia、BMJ,Jan19,1952, 156-158)

この総説によると抗菌薬のなかった時代、肺炎球菌は肺炎の原因のなんと 95% を占めていたそうです。

それで Streptococcus pneumoniae を「肺炎球菌」って言うんだなあと納得しました。

現在、米国では肺炎球菌は肺炎の 10 から 15% に減少しています。この肺炎球菌減少の原因は予防接種、喫煙の減少などによるのではないかとのことです。

1928 年にペニシリンが発見され第二次大戦中の 1944 年から連合軍によりペニシリンが使用され肺炎治療は酸素とペニシリンということになりました。

2. 市中肺炎の起因菌

市中肺炎 (CAP: Community Acquired Pneumonia) とは最近の入院も、医療施設関与もない患者の肺炎のことです。

CAP のよくある起因菌は次のようなものがあります。

* CAP のよくある起因菌

- Str. pneumoniae (肺炎球菌)
- H. influenzae (インフルエンザ菌)、
- S.aureus (ブドウ球菌)
- Influenza virus

昔、アテネの市場で感動したのはブドウに σταφυλο (スタフィロ) と書いてあったことでした。

Haemophilus influenzae ですがなぜインフルエンザ菌と呼ぶのだろうと思い調べてみました。

1891 年のインフルエンザウイルス流行期、ドイツのコッホ研究所の北里柴三郎らがインフルエンザ患者の鼻咽頭から小型の菌

(GNCB: gram negative coccobacillus, コッコバチルスなんてなんか鶏が歩いてるみたい)を発見し翌年ドイツの医事週報に発表したのだそうです。当初インフルエンザの原因菌と思われ、それで *Haemophilus influenzae* という名前になったのです。

*CAP で少し頻度の少ないのは

- *Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌)、
- その他グラム陰性菌 (*Klebsiella pneumoniae* など)
- *Moraxella catarrhalis*、
- *Pneumocystis jirovecii* (イロベッチ)

Klebsiella pneumoniae (肺炎桿菌)の *Klebsiella* というのはドイツの細菌学者 Edwin Klebs への献名だそうです。

中型のグラム陰性桿菌 (GNR-M) です。腸内細菌ですが肺にも親和性があり最初、肺炎の起因菌として見つかりました。

小生、どうもいつも日本語の肺炎桿菌と *Klebsiella pn* とがうまく結びつきません。

Pneumocystis carinii がなんで *Pneumocystis jirovecii* (イロベッチと読む) に名前が変わったんだろうと不思議に思い調べてみました。

小生、*pneumocystis* って原虫だとばかり思っていたのですが、

1988年、真菌であることが *Nature* に発表され、それで名前が変更になったようです。

Jirovec という人の名前からきています。従来の「カリニ肺炎」は

「ニューモシスチス肺炎」になりました。

(Edman JC et al, Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be member of the fungi, *Nature*, 334:519-521,1988)

同一人物の木下藤吉郎が豊臣秀吉に、海砂利水魚がくりーむしちゅーになるようなものです。

南伊豆に昔、海砂利水魚という食堂があり、これがコンビの名の起こりだったそうです。*Pneumocystis* は *in vitro* の培養が不可能です。

Pneumocystis jirovecii の「イロベッチ」って何だか「イロ爺」みたいな響きです。

イロ爺と言えばゲーテは74歳の時、17歳の美少女に求婚しており、小生ただの「イロ爺」だと思ってました。

ゲーテはドイツ語では *Goethe* で *oe* は本来 *o* の上に点が二つ (ウムラウト) 付き、*o* の口で *e* と発音します。

それで明治時代にはゲーテは「ギョエテ」と書きました。

「ギョエテとは俺のことかとゲーテ言い」という川柳があります。

ゲーテの「ファウスト」の中でファウスト博士が

「ああもし、時間よ止まれお前は美しいと言える瞬間があったなら自分は

死んでもいい」と独り言を言います。
すると突然悪魔メフィストフェレスが現れ
「よし、わかった、そういう瞬間を経験させてあげよう。
しかしその時はお前の命は頂く」と取引します。
そしてあらゆる快樂を経験させます。

小生、イロ爺のゲーテのことだからきっと恋愛の最中にそう言うのだろう
と確信していたのですが、あにはからんや、人々のための干拓事業の最中に
「時間よとまれ、お前は美しい！

Zum Augenblicke duerfte ich sagen: Verweile doch, du bist so schoen!、
フェアバイレドッホ、ドゥビストウ　ゾーシェーン」と言うのです。
ファウストには森鷗外の名訳があります。

ゲーテは史上、最も知能指数が高かったと言われます。
ファウストはゲーテが 83 歳で亡くなる直前に書かれたものです。
彼が人生の最期に辿りついた結論は「人の為に尽くす要素がないと人生は充実しない」
という事なのです。

「楽しい自分だけの趣味の世界に生きてとしても、それは最終的に充実した
人生にはならないよ」というのです。

医師は一生懸命勉強して治療すれば必ず患者さんから感謝されるし、
自己実現が可能な素晴らしい職業だと思えます。

黒沢明監督の「生きる」はファウストがヒントになったのではと思います。

「生きる」は 365 日無気力な生活を送っていた市役所の課長が胃の調子
を悪くして病院を受診します。

たまたま待合室で横にいた人に「もし医者にならなくてもよい、
と言われたらそれは手遅れの胃癌だ」と言われます。

胃透視（充影像だけだった）の結果、胃癌と判明します。

昔は、医師は癌を宣告しませんでした。

「あの一、何を食えばよいでしょうか」と聞いたところ医師に
「何を食べても良いです」と言われその場で崩れ落ちます。

余命がいくらかもないことを悟り、課長は突然目覚め、小さな児童公園の
建設に命をかけます。

用地買収でやくざに「てめえ、命惜しくねえのかよオ」と言われ課長は
顔をあげてニヤリと笑い、気味悪がられます。

雪の夜、完成した児童公園で、ブランコをこぎ「ゴンドラの歌」を
歌いながら課長は死んでいきます。

ゴンドラの歌の歌詞は次の通りです。

いのち短し 恋せよ乙女
あかき唇 あせぬ間に
熱き血潮の 冷えぬ間に
明日の月日は ないものを

<https://www.youtube.com/watch?v=Ax4sIodnCHI>

(S27年黒沢明監督 「生きる」 予告編 3分28秒 YouTube)

COPD 患者では特にインフルエンザ菌、モラキセラによる肺炎が多い
とのこと。これは覚えた方がよさそうです。

また特に注意すべきは COPD や気管支拡張のように肺構造が破壊
されている患者でステロイドを使用していると緑膿菌、グラム陰性菌感染
を起こしやすいという点です。
これも超重要ポイントです。

COPD や気管支拡張症のある場合、とりわけステロイドや免疫抑制剤
併用者は、緑膿菌感染を考慮し抗緑膿菌 betalactam (ゾシン、マキシピーム)
か carbapenem (チエナム、メロペン) 投与が推奨されています。

IDSA/ATS では抗緑膿菌剤 2 種併用を推奨していますがこの総説の著者は
重症の時のみそうしています。

Moraxella catarrhalis って一体どういう意味だろうと調べたところ
Victor Morax というスイスの眼科医の名前が由来だそうです。

人の名前だったんかい！

分泌物の多い結膜炎を起こすので *catarrhalis* (cata は下方、rrh は流れる)
と命名されたのだそうです。(Wikipedia)

驚いたのは *Moraxella osloensis* という菌は洗濯物を部屋干しする時、
悪臭を発する原因菌で、雑巾のような悪臭の 4-methyl-3-hexen 酸を作る
のだそうです。急に *Moraxella* を身近に感じました！

Moraxella catarrhalis は以前は *Branhamella catarrhalis* と言われ、当、
西伊豆健育会病院の外注する培養検査の報告では今でも *Moraxella* でなく
Branhamella の名前になっています。

Branhamella catarrhalis は当初、ナイセリア属と思われていたのですが
1970年にDNA研究から *Moraxella* 属ということになり名前が変更されて
Moraxella catarrhalis になったようです。

G 染では空豆が二つ並んだ GNDC (gram-negative diplococcus) です。

CAP の稀な原因としては、以下のようなものがあげられていました。

* CAP の稀な原因

- Mycobacterium tuberculosis、
- Nontuberculous mycobacteria、
- Nocardia、
- Legionella、
- Mycoplasma pneumoniae、
- Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci
- Coxiella burnetii、
- Histoplasma capsulatum ,
- Coccidioides、
- Blastomyces dermatidis、
- Cryptococcus、
- Aspergillus

サウジアラビアのメッカでは全世界からイスラム教徒が押し寄せますが CAP で一番多いのはなんと結核とのことでした。

(Mass Gatherings Medicine, The Lancet, June14,2014)

少し意外だったのは Mycoplasma や Chlamydia が稀な CAP の原因に入っていることでした。もっとポピュラーなのかと思ってました。

ただ Mycoplasma や Chlamydia による CAP の頻度は study により異なり検査技術によるのだろうとのことです。PCR で正確にわかります。

Chlamydia の語源を調べたところ chlamus は外套、phil は好きと言う意味ですから「外套が好き」ということです。

ヒト細胞内で繁殖し細胞外では生きられません。またグラム染色で染まりません。

Philosophy (哲学)は philo(愛)+sophia (知識)です。

Phil と言えば、ベルリンフィルハーモニー (Berliner Philharmoniker)

は、ソビエト軍の進攻も真近に迫った 1945 年 4 月 12 日、奇跡的にイギリス空軍の爆撃から残っていたベルリンのベートーベンホール

(Bethovensaal) で Albert Speer 指揮による最後のコンサートを開催しました。

地下室や地下鉄に避難していた市民が集まります。

既に暖房も電気もガソリンもなくベルリンを脱出することもできません。

ベルリンが降伏、陥落するのは 5 月 2 日です。

今や国防軍兵士も少なく帝都ベルリンを防衛していたのは老人を組織した Volkssturm (民族前衛)と Hitlerjugend (ヒトラーユース、14 歳以上のヒトラー青少年団)でした。

少年達には携帯用の対戦車砲 (Panzerfaust、パンツァーファウスト) が

与えられ市街戦では至近距離から戦車の砲塔を狙うよう指示されていました。
ヒトラー自殺（4月30日）の10日程前、戦車を破壊した少年たちに
総統地下壕前で十字勲章を与えるヒトラーの映像が残されています。

ベルリンフィル最後の演奏曲目はベートーベンのバイオリンコンチェルト、
ブルックナー交響曲8番、そして最後にワーグナーの「神々の黄昏（たそがれ）」
（Goetterdaemmerung、ゲッターデンメルング）でした。
交響曲8番は、ブルックナーが最後に作った交響曲ですが、ベルリンフィルの
団員たちにベルリン脱出を呼び掛ける暗号でもあり、ドイツ南部への脱出用
バスが用意されていました。

しかしフィナーレで聴衆の大歓声を聞き、多くの団員はベルリン市民と
運命を共にします。

会場の出口ではヒトラーユーゲント（青少年団）がバスケットを持ち、
自殺用の青酸カリ入りアンプルを聴衆に配りました。

4月30日ヒトラーは自殺、5月2日、ドイツは降伏します。

(Antony Beevor, Berlin The Downfall 1945, Penguin Books 2007)

入院した成人 CAP 患者の 20 から 40%で PCR により呼吸器ウイルスが
見つかります。

呼吸器ウイルス自体が肺炎を起こすこともあれば二次性に細菌性肺炎を
起こすこともあります。

細菌性肺炎患者の何と 20%がウイルス感染もしています。

ですから PCR でウイルス陽性でも細菌性肺炎かもしれないのです。

CAP を起こす呼吸器ウイルスには

- Resp.syncytial virus,
- parainfluenza,
- human metapneumovirus,
- adenovirus,
- coronavirus,
- rhinovirus

などがあります。

その他 CAP を起こす virus には、韓国で流行している

- Mers-CoV,
- avian-origin influenza A(H7N9)

などがあります。

結局、米国で CAP の半分は起因菌がわからないのだそうです。

3. 肺炎の診断

肺炎の診断は画像で浸潤影と、発熱、咳、喀痰、息切れ、白血球増加などの存在によります。昏迷、胸痛（pleuritic chest pain）もしばしばあります。

「ティアニー先生のベスト・パール 松村正巳訳 医学書院 2011」に「悪感戦慄を伴ったひどい胸痛？明日、血液培養は肺炎球菌陽性を示す」というパールがありました。

肺炎球菌性肺炎は初期症状に極めて強い胸膜性胸痛が典型的に含まれるのだそうです。肺炎球菌以外の肺炎の多くは特に感染初期には胸膜性胸痛を示さないとのこと。

小生の長男が小学6年の時、風邪を引いたので小生、ろくに見もせずにカロナールと風邪薬を出しました。

ところが1週間後、小生当直の夜、「息をすると胸が痛い」と家内に連れられて救急外来にやってきたのです。

吸気で胸が痛いということは既に肺炎があって胸膜に波及したという意味でしょうからギョッとしてX線を撮ったところ教科書に載せたいような上葉舌葉の無気肺でした（左心影シルエットアウト）。

当時、尿中抗原検査はなかったので深夜、喀痰グラム染色をやってみたら、ありがたや小生でもわかる莢膜を持ったグラム陽性双球菌でした。

これ以外だったら自信はありませんでした。

長男にも顕微鏡で見せてあげました。

この総説によると喀痰の質が良ければ抗菌薬開始前か開始6から12時間以内なら肺炎球菌患者の実に8割でグラム染色は陽性になるそうです。

また高張生食吸入で質の良い痰を得ることができます。

つまり肺炎球菌ならGram染色で陽性に出やすいのです。

尿中肺炎球菌抗原の陽性率は菌血症では77から88%、菌血症がなければ64%だそうです。

レジオネラ尿中抗原の陽性率は74%だそうです。西伊豆は温泉地ですので肺炎患者でレジオネラは必ず調べています。

へーと思ったのはHarrison(2015)によるとレジオネラはホテル宿泊や客船のクルーズも聞けとのこと。

結局、長男は入院、ビクシリンで軽快したのですが（その頃は当院にはまだPCGを置いてなかった。肺炎球菌に対するPCGの驚異的な切れ味の良さにはいつも驚きます）、小学校の卒業式にも参加できず、同級生の母親には「先生、何やってんがあ！」と病室で怒られ、それ以来小生、家内から全く信用されていません。子供達が病気するたびに「誰かいい医師を紹介してほしい」と言われ続けました。

退院して数日後、小学校まで 200 メートルのあぜ道を長男と家内が卒業証書を持ちに行っていたのですが途中までしか歩くことができず家内が背負って行きました。

老人の CAP の場合、咳、痰、白血球上昇のないことも多いので注意が必要です。また CAP の 30%、とりわけ老人ではもっと多くで発熱がありません。また CAP だと思ったら入院の 17%が感染でなく肺水腫、肺癌だったとのこと。

ティアニー先生の「悪感戦慄を伴ったひどい胸痛？明日、血液培養は肺炎球菌陽性を示す」というパール（家内に何でダイヤじゃないのと聞かれた）ですが、この総説によると肺炎球菌肺炎は 20 から 25%で血液培養陽性になるのだそうです。

一方、インフルエンザ菌、緑膿菌ではあまり血培陽性にならず、更にモラキセラではめったに血培陽性にならないのだそうです。

つまり血培陽性になるのは、肺炎球菌>インフルエンザ菌、緑膿菌>モラキセラという訳です。

現在、モラキセラの肺炎患者さんが入院しているのですが確かに血培陰性でした。

一方、血行性のブドウ球菌肺炎では血液培養はほとんど陽性になりますが吸入性のブドウ球菌肺炎では血液培養陽性になるのは 25%に過ぎないそうです。

細菌により血培陽性率がこんなに違うというのは、小生知りませんでした。

このように血培の陽性率は少ない (low yield) ので血培はルーチンにはやらないのだそうです。

しかし、そうは言っても医師は出来る限り起病菌を明らかにすべきで、起病菌確定によりコストも Clostridium difficile 感染も減らせると著者は言っています。著者は CAP を見たらグラム染色、痰培養、血液培養、尿中レジオネラ・肺炎球菌抗原、multiplex PCR assays (Myc.pneumoniae Chl.pneumoniae,その他呼吸器 virus)を行うのだそうです。

Multiplex PCR って何だろうと調べたところ、一つの PCR 試薬ミックスに複数のプライマーを入れて、一度に複数の細菌、ウイルスの遺伝子を増幅するのだそうです。SRL 社や BML 社のホームページで multiplex PCR を検索してみましたが見つかりませんでした。国内ではまだやられていないようです。1 回の PCR で色々な菌、ウイルスが判ってしまうなんてなかなか便利な検査だなあと感じました。

昨日、当院に来られている SRL 社の方に multiplex PCR をお聞きしたところ知っていて、「まだ始めていないけど会社は導入を検討している」とのことでした。

これって絶対需要はあるよなと思いました。

PCR を発明したのは現在の Chiron 社 (昔の Cetus 社) の社員だった Kary Mullis です。DNA ポリメラーゼは DNA 鋳型鎖からゼロからは複製できません。

プライマー（1本鎖 RNA）と呼ばれる短いスターター鎖が必要で DNA ポリメラーゼはプライマーの 3' 末端（-OH）にヌクレオチドを追加していきます。

1983 年 Kary が 39 歳の時、カリフォルニアで夜ガールフレンドとホンダの CIVIC でドライブ中、「DNA sequence を primer を使って DNA polymerase で増幅コピーする」ことを思いつきました。

こんなことは誰かがとっくに考えているだろうと思いつきながら道端でメモったとのこと。彼はいつも運転やサーフィン中にリサーチのトピックを思いつくのだそうです。

Kary は PCR 発明により 1993 年ノーベル化学賞を受賞しました。

彼によるとノーベル賞は大統領とでも会える切符だったとのこと。

分子生物学の進歩は PCR 前と後の時代では、戦前と戦後位に決定的に異なるそうです。

PCR ではまず DNA を入れた反応液を熱して 2 本鎖 DNA を 1 本鎖にして小さな primer (1 本鎖 RNA) を DNA と結合させ (annealing)、その後 DNA polymerase でヌクレオチドを付加して DNA を伸長させます。

何回も熱してこの過程を繰り返すのですが熱すると DNA polymerase が失活してしまいます。ところが耐熱性 DNA polymerase が発見され高温でも失活しないため、PCR は非常に簡単になり最初の 1 回だけ DNA polymerase を追加するだけでよくなりました。

そして何と、この耐熱性 DNA polymerase は日本の伊豆河津、峰温泉の噴気孔で発見されたグラム陰性菌から見つかったというのです！ 75 度が至適温度で 85 度まで生育可能です。この峰温泉の噴気孔なんて、小生、しょっちゅう車で横を通っていたので大変驚きました。こんな身近なところで世界の分子生物学に革命を起こした耐熱性 DNA polymerase が見つかったのです！

PCR で多くの呼吸器ウイルス、Myc.pneumoniae, Chl. Pneumoniae がわかります。

PCR はウイルス感染には極めて鋭敏で感度、特異度ともに高いそうです。

インフルエンザ[®]には PCR は迅速抗原テストより遥かに正確だそうです。

細菌性かウイルス性かの鑑別に血清 procalcitonin がある程度役立ちます。

血清 procalcitonin < 0.1 μg/L で抗菌薬を継続するかどうか判断できますが確実ではありません。

4. 重症度のスコアリング

肺炎の重症度のスコアリングには Pneumonia Severity Index (PSI)、CURB-65、SMART-COP、IDSA/ATS guideline があります。

先日、西伊豆健育会病院早朝カンファで小生初めて知ったのですが

日本では A-DROP も使われます。

感度は SMART-COP92%、PSI74%、CURB-65 39%ですが、著者によると PSI は SMART-COP や CURB-65 よりより感度が高いそうです。

小生は今まで CURB-65 を使っていました。

SMART-COP は ICU 入院の判定に使用します。

PSI は年齢依存的過ぎるので若年成人での高値は注意せよとのこと。

*SMART-COP は以下の通りで最大 11 点です。

だけど、何で cop が警察官の意味になるのだろうと調べたところラテン語の capere が捕まえるの意味でこれから来た言葉らしく 1704 年からイギリスで使われているそうです。

驚いたのはラテン語 capere (take)から派生した言葉には、concept、accept、intercept、capture、perceive、receive などがあるそうです。ちょっと感動でした。

0 から 2 点： ICU での呼吸、血圧管理のリスク少ない

3 から 4 点： 中等度リスク (1/8)

5 から 6 点： ハイリスク(1/3)

7 点以上： 極めて高いリスク (2/3)

重症 CAP は点数 5 点以上

S: systolic BP90 未満 (収縮期血圧) 2 点

M: multilobar Chest X-ray (複数葉に浸潤) 1 点

A: albumin < 3.5 g/dl アルブミン<3.5 1 点

R: respiratory rate 50 歳未満では呼吸数 25 以上 1 点

50 歳以上では呼吸数 30 以上 1 点

T: tachycardia125 以上 頻脈 125 以上 1 点

C: confusion(acute) 意識障害 1 点

O: oxygen low 低酸素血症 2 点

50 歳以下では PaO2 70 未満、SO2 93 未満、PaO2/FiO2 333 未満

50 歳以上では PaO2 60 未満、SO2 90 未満、PaO2/FiO2 250 未満

P: ph 7.35 未満 PH7.35 未満 2 点

*PSI (Pneumonia Severity Index) はカナダで作られたもので以下の通りです。

20 因子の総点数により 5 段階に分類します。

Class I、II、III は死亡リスク少なく外来フォロー可能です。IV、V は入院です。

Class I 50 歳未満で下記合併症、所見、検査いずれもなし、低リスク、死亡率 0.1%

Class II 低リスク、70 点以下、死亡率 0.6%

Class III 低リスク、71 点-90 点、死亡率 0.9%

Class IV 中リスク、91-130 点 死亡率 9.3%

Class V 高リスク、131 以上 死亡率 27.0%

患者背景

- ・年齢 男性：年齢を点数とする
女性：年齢-10
- ・ナーシングホーム居住 +10

合併症

- ・癌 +30
- ・肝臓疾患 +20
- ・うっ血性心疾患 +10
- ・脳血管疾患 +10
- ・腎疾患 +10

所見

- ・意識障害 +20
- ・呼吸数 30 以上 +20
- ・収縮期血圧 90 未満 +20
- ・体温 <35 または >40 +15
- ・脈拍 125 以上 +10

検査結果

- ・血ガス PH7.35 未満 +30
- ・BUN30 以上 +20
- ・Na <130mmol/L +20
- ・血糖 250 以上 +20
- ・Ht 30 未満 +10
- ・PaO₂ <60mmHg または SO₂ <90 +10
- ・胸水+ +10

*CURB-65 はイギリスで作られたもので以下の通りで各 1 点です
3 つ以上陽性で予後が悪くなります。

- 0 点：死亡率 0.7%、 外来治療
- 1 点：死亡率 3.2%、 外来治療
- 2 点：死亡率 3%、 一般病棟治療
- 3 点：死亡率 17%、 ICU 治療
- 4 点：死亡率 41.5%、 ICU 治療
- 5 点：死亡率 57%、 ICU 治療

- Consciousness(意識) 低下あり
- Uremia BUN21 以上
- Respiratory rate 呼吸数 30 以上
- Blood pressure sBP90 以下または dBP50 以下
- 65 65 歳以上

*A-DROP は日本呼吸器学会の提案によるもので、この総説には載っていません。
5 項目各 1 点です。ただしショックがある時は 1 項目のみでも重症とします。

- 0 点：軽症、外来治療
- 1 点、2 点：中等症、外来か一般病棟
- 3 点：重症、一般病棟
- 4 点：超重症、一般病棟か ICU
- 5 点：超重症、ICU

- Age 男性 70 歳以上、女性 75 歳以上
- Dehydration BUN21 以上または脱水あり
- Respiration SO₂ 90 以下または PaO₂ 60 以下
- Orientation 意識障害
- Pressure sBP90 以下

5. 肺炎の治療

CAP の治療は当初、受診後 4 時間以内に開始でしたが根拠が薄く CAP の過剰診断、抗菌薬の不適切使用につながったので抗菌薬開始目標は 6 時間以内になりました。

しかし 2012 年、目標時間 (target period) は取り下げられ「CAP 診断後、可及的速やかにその場で抗菌薬を開始する」ことになりました。以前、知り合いの医師の所に中国人の方が来られて腹部エコーをやったのですが「可及的呼吸停止！」と書いたら完璧に通じたとのことでした。

中国は昔から国内が広すぎて、古代から言葉は通じないけど漢字で書けば判ったので全国の意味統一が可能でした。北京語はイントネーションが 4 声ですが、広東語は 6 声で言葉は全く違います。中国人にとっては日本なんて中国の一地方みたいな感じなんだろうなと思いました。

餃子は北京語では「ジャオズ」と言って日本語と全く違いますが、以前、広東生まれの方が我が家にホームステイした時、餃子を「ゴイザ」と言ってました。そうか、「ぎょうざ」って広東語だったのかと納得しました。

昔、広東語を少し勉強したのですが、「半島酒店 (Peninsula hotel) に行きました」を広東語で言うと「ぷんとうちゃうていん (半島酒店) ちょっちょーほい」だそう一人でうけました。

a) 市中肺炎のエンピリカルな外来治療

驚いたのは外来では CAP 治療は経験的に行い原因検索はコストがかかるので普通行わないのだそうです。

ハリソン (2015) で驚いたのは米国では市中肺炎の何と 8 割は外来治療なのだそうです。IDSA/ATS ガイドラインでは CAP 治療は合併症やそれ以前の抗菌薬投与がなければ doxycycline (ビブラマイシン、50、100 mg/錠) か macrolide(但しその地域で肺炎球菌の macrolide 抵抗性が 25%を越えない)で開始することになっています。

青木眞先生の感染症診療マニュアル第 3 版 (2015) によると CAP のエンピリカルな外来治療は IDSA/ATS と同様、下記のいずれかを 1 週から 2 週だそうです。

*健康で最近、抗菌薬の使用がない時のエンピリカル外来治療

- ①クラリスロマイシン (CAM: クラリス) 400–500 mgを 1 日 2 回
- ②ドキシサイクリン (ビブラマイシン) 100 mg/日を 1 日 2 回

ただ当、西伊豆健育会病院の antibiogram だと肺炎球菌に対して CAM (クラリス) の感受性は 25%、MINO(ミノマイシン)は 30%しかないので、この方法は当院では全く使えません。皆様のところではいかがでしょうか？

合併症やそれ以前、過去 3 カ月の抗菌薬投与がある場合、IDSA/ATS ガイドラインではマクロライドはやめてキノロンに替えます。合併症とは COPD、糖尿病、腎不全、心不全、悪性腫瘍などです。

マクロライドからキノロンになると 1 段階上がるのだという点に注意です。

米国ではインフルエンザ菌の 1/3、モラキセラのほとんどは β ラクタマーゼを産生するのでサワシリンやペニシリンよりオージェメンチンが妥当とのことです。

以下が IDSA/ATS ガイドラインです。

*合併症、過去 3 カ月以内に抗菌薬投与がある時のエンピリカル外来治療

- ①levofloxacin(クラビット 250, 500mg/錠)、
- ②moxifloxacin (アベロックス 400mg/錠)単独、
- ③オージェメンチン+macrolide

上記のいずれかを投与することになってます。

青木眞先生の本だと以下の通りです。

- ①レボフロキサシン (クラビット) 500–750 mg/日を分 1
- ②クラリス 400 から 500 mgを 2 回/日+サワシリン 3-4 g/日
- ③クラリス 400-500mg を 2 回/日+オージェメンチン (250) 1 錠とサワシリン (250) 2T を 2 回/日

当院では肺炎球菌に対しクラビットは感受性 100%ですのでこれで行けます。

オージェメンチンとサワシリンの当院での感受性は 70%です。

この総説によると②や③のように CAP に β ラクタムを推奨する理由は以下の通りです。

- ・ 地域肺炎球菌感受性は不明で macrolides や doxycycline より penicillins 感受性が高い、
- ・ 肺炎球菌は減少したが 15-30%耐性地域で macrolide, doxycycline 使用は不適當、
- ・ macrolides や doxycycline は Mycoplasma のような atypical pneumonia に有効

b) 市中肺炎入院患者のエンピリカル治療

CAP 入院患者で起因菌不明の場合 IDSA/ATS がガイドラインでは quinolone 単独か或いは betalactam+macrolide を推奨しており、軽症・中等症患者の 90%が治癒するとのこと。

青木眞先生の本でも同様で以下のいずれかです。

当院ではクラビット、ロセフィンともに肺炎球菌に対し感受性 100%です。

- ①レボフロキサシン（クラビット）500-750mg/ 日を分 1
- ②アジスロマイシン（ジスロマック）500mg1 日 1 回、その後 250mg 分 1
+セフトリアキソン（ロセフィン）1-2g を 24 時間毎
- ③クラリスロマイシン（クラリス）400-500mg を 1 日 2 回
+セフトリアキソン（ロセフィン）1-2g を 24 時間毎

へーと思ったのはこの総説によるとマクロライド（クラリス、ジスロマック）は単に抗菌作用だけでなく、細菌の細胞内シグナル経路を阻止し、nuclear factor κ B、activator protein 1 などの産生を抑制し炎症性サイトカインや接着分子を抑制する免疫調整的（immunomodulation）な作用があるらしいのです。肺炎球菌性肺炎治療で β ラクタムにマクロライドを追加することにより炎症反応を抑制し CAP の罹患率、死亡率を減ずると予想されたのですが、ただし RCT では証明できなかったそうです。

c) ICU 入院患者のエンピリカル治療

ICU 入院の場合、IDSA/ATS ガイドラインは前述の一般病棟入院患者と同様に quinolone 単独あるいは betalactam+macrolide を推奨です。

インフルエンザウイルス流行期は CAP 患者は症状発現後 48 時間以上経っていても oseltamivir (タミフル)追加を推奨です。インフルエンザ感染の可能性が高い場合、迅速抗原テスト陰性でも oseltamivir (タミフル) 継続しますが、PCR 陰性なら治療中止しても良いだろうとのこと。

ポイントは MRSA、緑膿菌を考える必要のある時です。

ステロイド使用者、インフルエンザウイルス感染者ではブドウ球菌肺炎のリスクが高いため MRSA 対策に vancomycin か linezolid (ザイボックス) を追加せよというのです。

「ステロイド使用者、インフルエンザ感染の CAP は MRSA をカバーせよ」です。
なお、Ceftaroline（未販売）は MRSA を含むブドウ球菌に有効なので将来的には
ceftriaxone+vancomycin /linezolid から置き換わるだろうとのことです。

次に COPD や気管支拡張症のある場合で、とりわけステロイドや免疫抑制剤
併用者は緑膿菌感染を考慮し抗緑膿菌 betalactam か carbapenem を投与します。
IDSA/ATS では抗緑膿菌剤を 2 種併用を推奨しますが著者は重症の時だけです。

ポイントを整理すると次の三つです。

- ・インフルエンザ合併時、流行時は CAP 治療にタミフル併用！
- ・ステロイド使用者、インフルエンザ感染者は MRSA をカバー！
- ・COPD、気管支拡張でステロイド、免疫抑制剤使用者は緑膿菌カバー！

6. 細菌性肺炎、非定型肺炎、ウイルス肺炎の鑑別とエンピリカル治療

a. 細菌性肺炎の症状（肺炎球菌のような）

細菌性肺炎の特徴には次のようなものがあります。最初、上気道症状（かぜ）
があったか否か聞くことは重要なポイントのようです。

風邪症状（鼻汁、のどの痛み、咳）があったことはウイルス感染が先行した
ということです。

上気道、下気道同時に病変を起こすのはウイルスしかなく細菌では広範囲に
またがりません。また胸痛は肺炎球菌の特徴です。

*細菌性肺炎の特徴

- ・超急性発症、
- ・敗血症性ショック、
- ・上気道症状がない、
- ・最初上気道症状→急性に悪化（ウイルス感染→細菌感染合併）、
- ・胸膜性胸痛、
- ・白血球 15,500 以上或いは 6,000 以下で band 優位、
- ・大葉性あるいは分画性の consolidation、
- ・procalcitonin 0.25µg/L 以上

このような患者は入院させて、βラクタム（ロセフィンかユナシン S）+macrolide
（azithromycin か clarithromycin）または quinolone（levofloxacin か moxifloxacin）
単独で開始します。

COPD、気管支拡張、ステロイド・免疫抑制剤使用者は緑膿菌のリスクを考えて
抗緑膿菌製剤（cefepime: マキシピーム、piperacillin-tazobactam: ゾシン）
を追加します。

IDSA/ATS では 2 種の抗緑膿菌製剤併用を推奨しているが著者は重症の場合のみです。
インフルエンザ合併や、ステロイド使用者は MRSA をカバーです。

b. 非定型肺炎の症状

非定型肺炎は *Chlamydophila pneumoniae*、*Chlamydia psittaci*、*Mycoplasma pneumoniae*、*Legionella*、*Coxiella burnetii*(Q 熱)などです。

特徴は以下の通りです。へーと思ったのは「非定型肺炎は咳はあっても喀痰がないんかい」ということです。

* 非定型肺炎の特徴

- ・ 比較的若年者、
- ・ 典型的細菌性肺炎の症状がない、
- ・ 家族内発症、
- ・ 咳が 5 日以上続き悪化がない、
- ・ 喀痰がない、
- ・ 白血球が正常か軽度上昇、
- ・ procalcitonin 0.1µg/L 以下。

c. ウイルス性肺炎の症状

ウイルス性肺炎を疑うのはやっぱり風邪症状があることが重要なようです。

- ・ 細菌性肺炎の症状がない、
- ・ 重症者と接触、
- ・ 来院時上気道症状がある、
- ・ 斑状の肺浸潤影、
- ・ 白血球正常か軽度上昇、
- ・ procalcitonin 0.1µg/L 以下(鑑別にある程度有効)
- ・ インフルエンザ流行中
- ・ インフルエンザテスト陽性

7. 抗菌薬治療の期間

抗菌薬出現した時代には肺炎治療期間は 5 日間で、なんと PCG 1 回だけでも有効だったそうです。現在の肺炎治療期間は 5 から 7 日です。

meta-analysis では 7 日以下と 8 日以上で効果に差はありませんでした。

prospective study では 5 日間治療は 10 日治療と同等、3 日は 8 日と同等でした。

しかし臨床家 (practitioner) は CAP 治療を 10 から 14 日行うことが多いそうです。

結局、バランスを取って 5 日から 7 日に落ち着くのだそうです。

ただしブドウ球菌やグラム陰性の肺炎は破壊的で、小膿瘍に対する危惧からより長期治療します。ブドウ球菌肺炎は4週投与しますが segmental /lobar pneumonia なら2週投与します。空洞のある場合、肺膿瘍はやはり数週間投与です。

CAP の 7 から 10% で心筋梗塞や不整脈（特に Af） 、 20% で心不全の悪化が見られたとのことです。

ただ Af は数週で自然治癒することが多いそうです。

心不全を起こしやすいのはストレスと低酸素によるのではとしています。

CAP の予後ですが入院した患者の死亡率は 10 から 12%。

退院後 18% は 30 日以内に再入院するとのことです。患者さんを見てると確かにそんな感じがします。

30 日生存しても発症後 1 年は死亡率は高く、肺炎球菌性肺炎では 3 年から 5 年も高いとのことです。

西伊豆健育会病院 仲田和正

.....

それでは「市中肺炎」最重要点 26 の「怒涛の反復」です。

- ・ 抗菌薬のない時代、肺炎の 95% は肺炎球菌だった。
- ・ CAP のよくある原因は肺炎球菌、インフルエンザ菌、ブドウ球菌、インフルエンザウイルス
- ・ やや稀な原因は緑膿菌、クレブジエラ、モラキセラ、pneumocystis。
- ・ COPD でインフルエンザ菌、モラキセラ多い。
- ・ COPD、気管支拡張でステロイド使用者は緑膿菌、グラム陰性菌多い。

- ・ COPD、気管支拡張でステロイド使用者は緑膿菌をカバーせよ。
- ・ CAP 患者の 20 から 40% は PCR で呼吸器ウイルス見つかる。
- ・ 肺炎球菌は胸膜性胸痛起こしやすい。
- ・ 老人肺炎は発熱、咳、痰、白血球上昇のないことが多い。
- ・ 血培陽性は肺炎球菌 > インフルエンザ菌、緑膿菌 > モラキセラ

- ・ procalcitonin < 0.1 なら細菌性は否定的。
- ・ 重症度スコアに PSI、CURB-65、SMART-COP、A-DROP
- ・ 検査は G 染、痰培、血培、尿 L^{D} 検・肺炎球菌、multiplex PCR

- ・ 肺炎診断したら可及的速やかに抗菌薬開始。
- ・ 治療期間は 5 から 7 日、ブドウ球菌、グラム陰性は長めに。
- ・ CAP 外来治療はクラリスかビブラマイシン

- ・合併症、前抗菌薬投与ある時はクラビット、アベロックス、クラリスジスロマック+オグメンチン
 - ・入院患者はクラビット、ジスロマック+ロセフィン、クラリス+ロセフィン。
 - ・マクロライド（クラリス、ジスロマック）は免疫調整作用ありβラクタムに併用。
 - ・インフルエンザ合併時、流行時はCAP治療にタミフル併用！
 - ・ステロイド使用者、インフルエンザ感染者はMRSAカバー！
-
- ・COPD、気管支拡張合併でステロイド、免疫抑制者は緑膿菌カバー！
 - ・細菌性は超急性、ショック、風邪症状なし、風邪→悪化、胸痛、白血球↑、葉性肺炎
 - ・非定型は若年、家族発症、5日以上の咳、喀痰なし、白血球正常、procalcitonin低値
 - ・ウイルスは風邪症状、斑状陰影、白血球正常、インフルエンザ流行、procalcitonin低値
 - ・市中肺炎は心不全、心房細動、心筋梗塞合併しやすい。