

原 著

日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインの検討： 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別について

石田 直 橋本 徹 有田真知子 金城 永治
大澤 真 橋 洋正 西岡 慶善 渡邊 創

要旨：日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインにおける細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別点の有用性をみるため、過去7年間に経験した3つの非定型肺炎（マイコプラズマ肺炎62例、クラミジア・ニューモニエ肺炎46例、クラミジア・シッタシ肺炎13例）および細菌性肺炎403例について検討を行った。全体では、ガイドライン鑑別点の感度は70.4%、特異度は91.8%であったが、60歳未満の症例について高い診断率を認めた。鑑別点の各項目では、主観的要素の入る項目は判断が困難と考えられた。ガイドラインの鑑別点は若年者の非定型肺炎を診断するものであり、簡潔で客観的な項目のみでよいとの考え方に立てば、「60歳未満である」、「基礎疾患がない、あるいは軽微」、「頑固な乾性咳嗽がある」、「末梢白血球数が正常である」の4項目が妥当であると考えた。

キーワード：市中肺炎、ガイドライン、非定型肺炎、診断基準

Community-acquired pneumonia, Guideline, Atypical pneumonia, Diagnostic criteria

緒 言

抗菌薬療法の発達した今日においても肺炎は未だ有病率、致命率の高い疾患であり、特に市中肺炎は臨床医がしばしば遭遇する重要な疾患である。市中肺炎については欧米を中心にガイドラインが作成され治療、管理の標準化が図られてきた^{1)~5)}が、本邦でも2000年4月に日本呼吸器学会より「成人市中肺炎診療の基本的考え方」が発表された⁶⁾。

この日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインにおける欧米のガイドラインと異なる大きな特徴の1つとして、中等度までの重症度の肺炎については、起炎菌が不明の時は細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を行う点がある。鑑別点として、症状・所見より1. 60歳未満である、2. 基礎疾患がない、あるいは軽微、3. 肺炎が家族内、集団内で流行している、4. 頑固な咳がある、5. 比較的徐脈がある、6. 胸部理学所見に乏しい、の6項目と、検査成績より7. 末梢白血球数が正常である、8. スリガラス状陰影またはskip lesionである、9. グラム染色で原因菌らしきものがない、の3項目が設定され、症状・所見より3項目以上、検査成績を加えたものから5項目以上を満足すれば非定型肺炎を疑ってマクロライド系あるいはテトラサイクリン系薬剤を、満足しなければ細菌

性肺炎を疑ってβ-ラクタム系薬を投与することを推奨している。

この日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインの細菌性肺炎群と非定型肺炎群の鑑別点(以下ガイドライン鑑別点)が実際の市中肺炎症例の鑑別にどの程度有用であるかをみるために自験例について評価を行い、各項目の妥当性についても検討を行ったので報告する。

対象と方法

1994年7月から2001年12月までに倉敷中央病院内科に入院しprospectiveな検討を行った15歳以上の市中肺炎患者のうち、非定型肺炎と診断されたマイコプラズマ肺炎62例、クラミジア・ニューモニエ肺炎46例、クラミジア・シッタシ肺炎13例と、細菌単独による肺炎と考えられた403例を対象とした。

マイコプラズマ肺炎の診断は、喀痰または咽頭拭い液の培養にて*Mycoplasma pneumoniae*が検出されたもの、あるいはCF(補体結合反応)法、IHA(間接赤血球凝集反応)法またはPA(ゼラチン粒子凝集反応)法で抗体価が急性感染診断基準を満たしたもの(シングル血清でCF法64倍以上、IHA法、PA法で320倍以上、ペア血清で4倍以上の抗体上昇)とした。

クラミジア・ニューモニエ肺炎の診断はmicro-immunofluorescence(MIF)法、MFA(microplate immunofluorescence antibody)法ではペア血清でIgGが4倍以上の上昇を認めたものを確診に、シングル血清で

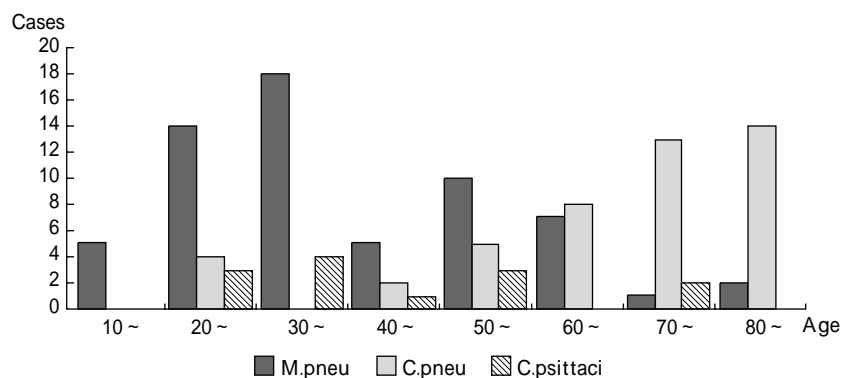


Fig. 1 Age distribution of patients with atypical pneumonias.

M. pneu : *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia

C. pneu : *Chlamydia pneumoniae* pneumonia

C. psittaci : *Chlamydia psittaci* pneumonia

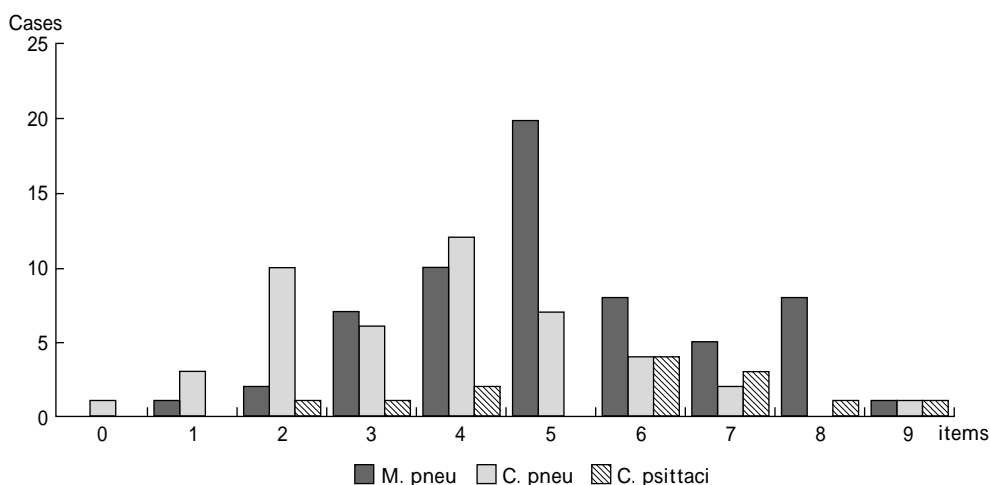


Fig. 2 Number of items in the guideline criteria satisfied in patients with atypical pneumonias.

IgG が 512 倍以上の時を疑診とした。ELISA(酵素抗体)法では、岸本らの急性感染診断基準案⁷⁾に従い、ペア血清で IgG の index が 1.35 以上, IgA の index が 1.0 以上上昇を確診に, シングル血清で IgG, IgA とともに index が 3.0 以上を疑診とした。この結果確診 25 例, 疑診 21 例であった。

クラミジア・シッタシ肺炎の診断は CF 法による抗体価が急性感染基準(シングル血清で 32 倍以上, ペア血清で 4 倍以上の上昇)を満たし, 鳥類との接触が明らかなものとした。

細菌性肺炎の診断は, 血液培養, 胸水培養, 喀痰グラム染色および培養, 経皮的肺針吸引液の培養, その他骨髓や肺組織の培養にて有意な菌が検出され, かつ上記の非定型肺炎の診断基準を満たさなかった症例とした。

以上の症例の medical record を参照してガイドライン鑑別点の各項目について該当するか否かを検討した。

結 果

3つの非定型肺炎症例の年齢分布を Fig. 1 に示す。マイコプラズマ肺炎が 20 歳台, 30 歳台の若年層に多いのに比して, クラミジア・ニューモニエ肺炎は 60 歳台以降の高齢者に多く認められた。クラミジア・シッタシ肺炎は各年齢層に認められた。

3つの非定型肺炎および細菌性肺炎のガイドライン鑑別点の合致項目数を各々 Fig. 2, 3 に示した。これにより診断基準上非定型肺炎と考えられたのは, マイコプラズマ肺炎 62 例中 50 例(80.6%), クラミジア・ニューモニエ肺炎 46 例中 13 例(28.3%), クラミジア・シッタシ肺炎 13 例中 10 例(76.9%), 細菌性肺炎 403 例中 33 例(8.2%)であった。よってガイドライン鑑別点の感度は 70.4%, 特異度は 91.8% と考えられる。

非定型肺炎群のなかには細菌性肺炎との合併がみられた症例が 13 例(*Chlamydia pneumoniae* + *Streptococcus*

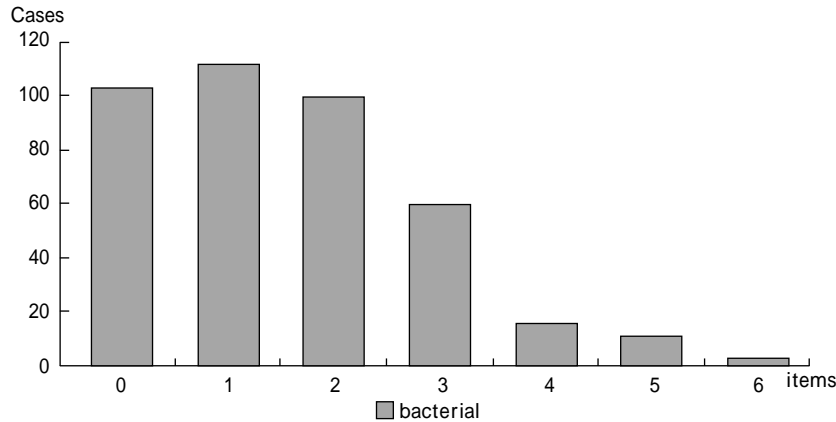


Fig. 3 Number of items in the guideline criteria satisfied in patients with bacterial pneumonias.

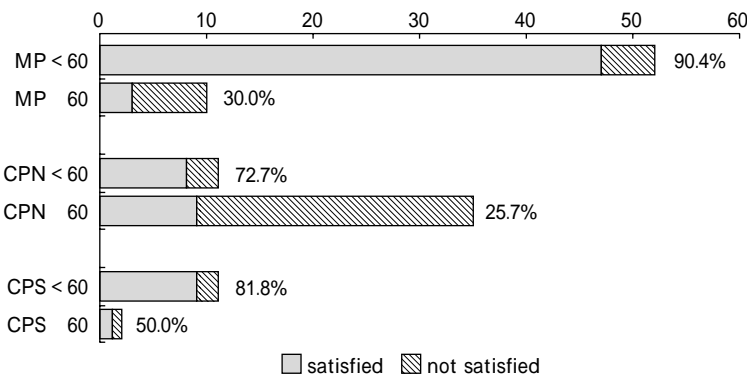


Fig. 4 Accordance rate with the guideline criteria in patients under and over 60 y.o. with atypical pneumonias.

MP: *M. pneumoniae* pneumonia

CPN: *C. pneumoniae* pneumonia

CPS: *C. psittaci* pneumonia

pneumoniae 6例, *C. pneumoniae* + *Moraxella catarrhalis* 2例, *C. pneumoniae* + *Haemophilus influenzae*, *C. pneumoniae* + *Klebsiella pneumoniae*, *C. pneumoniae* + *Pseudomonas aeruginosa*, *C. pneumoniae* + *S. pneumoniae* + *H. influenzae*, *M. pneumoniae* + *P. aeruginosa* 各1例)あったが, 非定型肺炎の診断基準を満たしたのは, *C. pneumoniae* + *M. catarrhalis* の1例のみであった。また, レジオネラ肺炎については今回の検討では非定型肺炎には加えなかったが, 自験例5例中非定型肺炎の診断基準を満足したものはなかった。

非定型肺炎の症例を60歳未満と60歳以上にわけて診断基準を満たすかどうかをみたところ, 60歳未満で基準を満たしたのはマイコプラズマ肺炎, クラミジア・ニューモニエ肺炎, クラミジア・シッタシ肺炎各々で90.4%, 72.7%, 81.8%であったのに対して, 60歳以上では各々30.0%, 25.7%, 50.0%と低率であった (Fig. 4)。一方60歳未満の細菌性肺炎96例中非定型肺炎の基準を

満足したのは29例 (30.2%)であった。60歳未満に限定した場合, 診断基準の感度は88.6%, 特異度は69.8%となる。

3つの非定型肺炎および細菌性肺炎の診断基準の各項目における陽性率を Fig. 5 に示す。「60歳未満である」, 「基礎疾患なし」の項目はマイコプラズマ肺炎, クラミジア・シッタシ肺炎で陽性率高く, 「頑固な咳がある」は3肺炎とも高率であった。一方「家族, 集団内流行がある」は3肺炎とも低く, 「比較的徐脈がある」はクラミジア・シッタシ肺炎を除いて低率である。「理学所見に乏しい」は48~58%で陽性であり, 「白血球正常である」はクラミジア・ニューモニエ肺炎でやや低率であった。「スリガラス様陰影がある」は3肺炎とも40%前後の陽性率であった。「グラム染色で有意菌なし」はクラミジア・シッタシ肺炎で90%を超える陽性率であった。

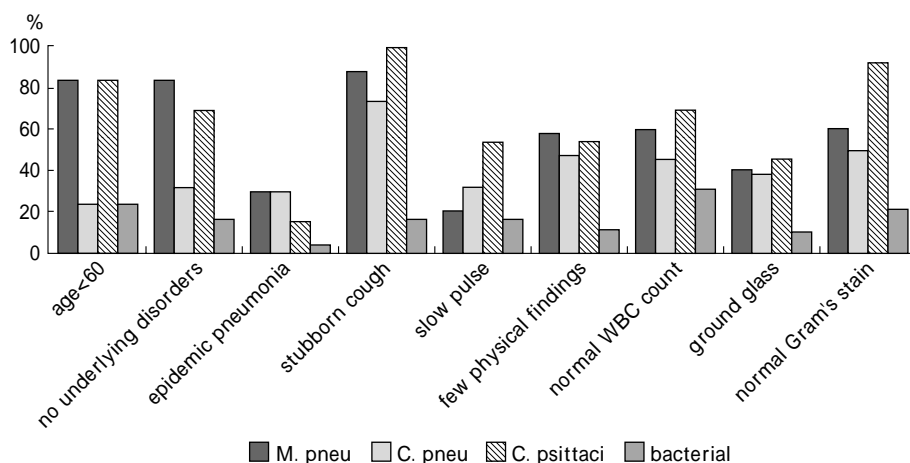


Fig. 5 Accordance rate with each item of the guideline criteria in patients with atypical pneumonias and bacterial pneumonias.

Table Etiology of community-acquired pneumonia in three prospective studies in Japan.

Organism	Ishida (n=778)	Miyashita (n=200)	Saito (n=232)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	217 (28.0%)	41 (20.5%)	57 (24.6%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	58 (7.5%)	22 (11.0%)	43 (18.5%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	51 (6.6%)	19 (9.5%)	12 (5.2%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	45 (5.8%)	15 (7.5%)	15 (6.5%)
<i>Streptococcus milleri</i> group	25 (3.2%)	4 (2.0%)	5 (2.2%)
Anaerobes	22 (2.8%)	8 (4.0%)	9 (3.9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19 (2.4%)	5 (2.5%)	3 (1.3%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	17 (2.2%)	6 (3.0%)	5 (2.2%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 (2.1%)	10 (5.0%)	8 (3.4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (2.1%)	4 (2.0%)	1 (0.4%)
<i>Chlamydia psittaci</i>	12 (1.5%)	2 (1.0%)	5 (2.2%)
<i>Legionella</i> spp.	5 (0.6%)	2 (1.0%)	9 (3.9%)
<i>Coxiella burnetii</i>	Not done	1 (0.5%)	6 (2.6%)
Virus	13 (1.7%)	6 (3.0%)	37 (15.9%)
Unknown	281 (36.1%)	83 (41.5%)	62 (26.7%)

考 察

市中肺炎における非定型肺炎の重要性は、欧米では以前より指摘されており、特にマイコプラズマ肺炎、クラミジア・ニューモニエ肺炎、レジオネラ肺炎の頻度が高いことが報告されている⁸⁾⁻¹¹⁾。本邦における市中肺炎についての prospective study をみると、マイコプラズマ肺炎、クラミジア・ニューモニエ肺炎の頻度は、筆者らの7年間776例の検討ではそれぞれ6.6%、5.8%、Miyashitaらの多施設での200例の検討¹²⁾では9.5%、7.5%、斎藤らの全国での232例の検討¹³⁾では5.2%、6.5%となっており、いずれの報告でも起炎微生物の第3、4位を占めている。またクラミジア・シッタシ肺炎は1.0~2.2%を占め、レジオネラ肺炎の頻度は欧米と異なり0.6~

3.9%と低率である (Table)。

欧米では、いずれの非定型肺炎も各年齢層にわたり同様に認められること¹⁴⁾、非定型肺炎と細菌性肺炎の合併が高率に認められること¹¹⁾⁵⁾、非定型肺炎と細菌性肺炎は臨床症状が類似していること⁹⁾¹⁶⁾などのエビデンスを基に、基本的に非定型肺炎と細菌性肺炎の鑑別はできないとする意見が強い。そのため、各種ガイドライン²⁾⁻⁵⁾でも、エンピリックセラピーでは、外来患者ではマクロライドを第1選択に、基礎疾患を有する外来患者や入院患者ではβラクタム薬にマクロライドあるいはテトラサイクリンの併用またはフルオロキノロンの投与を推奨して非定型肺炎と細菌性肺炎の両方を常にカバーする考え方を示している。

一方、本邦では細菌性肺炎の最も重要な起炎菌である

肺炎球菌のマクロライドに対する耐性化が欧米に比して高度である¹⁷⁾¹⁸⁾ので、マクロライド単剤で細菌性肺炎をカバーすることが困難と予想されるため、ガイドライン鑑別点の発想が生まれたものと考えられる。

今回、ガイドライン鑑別点を検討してみると、全体としては感度70.4%、特異度91.8%であり概ね妥当な様に思われる。しかしながら、マイコプラズマ肺炎、クラミジア・シッタシ肺炎では合致率が高いのに比して、クラミジア・ニューモニエ肺炎では低率であった。これは、元来このガイドライン鑑別点がマイコプラズマ肺炎の臨床的検討より作られたものであるため当然予想されることであるが、クラミジア・ニューモニエ肺炎が高齢者に多いこと、また細菌性肺炎との合併が多いことにもよる¹⁹⁾と考えられる。しかしながら、注目すべき点はマイコプラズマ肺炎であっても60歳以上の症例では非定型肺炎に合致しないものが多いのに比して、クラミジア・ニューモニエ肺炎であっても60歳未満の若年者では高率に合致することであり、この点、ガイドラインの鑑別点は若年者において有用であるとの印象を受ける。ただ、60歳未満の細菌性肺炎では非定型肺炎の症状・所見の項目に合致する症例が多くみられ、この点で鑑別点の特異度は低下する。

ガイドライン鑑別点の各項目について、実際の症例について検討した場合、判断に苦慮することをしばしば経験した。症状・所見のなかで「肺炎が家族内、集団内で流行している」の項目は、マイコプラズマ肺炎流行時にはある程度合致する症例が認められるが、あまり陽性率は高くなく補助項目でよいと思われる。「頑固な咳がある」は膿性痰を伴わない咳（乾性咳嗽）があると解釈した方がより非定型肺炎を指向したものになると思われる。また、「比較的徐脈がある」は比較的徐脈の定義²⁰⁾が明記されておらず、有熱時に脈拍が同時に測定されているとは必ずしも限らないため判定が困難である。「胸部理学的所見に乏しい」と検査成績での「スリガラス状陰影またはskip lesionである」の項目は確かに非定型肺炎を示唆するものではあるが、どちらかといえば主観的な判断に基づくものであり、鑑別点としては適当でないように思われる。このガイドラインでは喀痰グラム染色の意義を強調していることが1つの特徴であり、それもあって「グラム染色で原因菌らしきものがない」の項目が設定されたものと思われるが、現実には外来の初診の場でグラム染色が常時行われることは稀と推定されることおよびグラム染色の判定にはある程度技量と経験を有さないとかえって判断を誤ること等を考え合わせるとこの項目も補助項目でよいように思われる。

ガイドラインは一般医家を対象としたものであるとの認識を立てば、鑑別点の項目は少なく簡潔で客観的なも

のほうが望ましいと思われる。また前述したように非定型肺炎の鑑別点は若年者層において合致率の高いこと、高齢者の非定型肺炎、特にクラミジア・ニューモニエ肺炎は細菌性肺炎との合併がしばしば認められること、高齢者では初期治療の遅れは重篤な結果を惹起しかねないこと等を勘案すると、ガイドラインの鑑別点は60歳未満の層における細菌性肺炎の合併を伴わない典型的な非定型肺炎を鑑別するものと割り切って考えたほうが実用的であると思われる。

この観点および今回の検討結果より考えて、鑑別点を「60歳未満である」、「基礎疾患がない、あるいは軽微」、「頑固な乾性咳嗽がある」、「末梢血白血球数が正常である」の4項目にして、補助項目として「肺炎が家族内、集団内で流行している」と「グラム染色で原因菌らしきものがない」を付加することを提唱したい。この4項目全てを満足するものを非定型肺炎とするならば筆者らの今回の検討においては感度52.7%、特異度95.8%となるが、4項目中「60歳未満である」を必ず含む3項目と補助項目のうちどちらかを満たすものを非定型肺炎とすれば、感度79.7%、特異度85.4%となる。

感度と特異度のどちらを優先すべきかは議論の余地があるが、典型的な非定型肺炎を確実に診断するという点では特異度の高い方を選択すべきかもしれない。この鑑別点により60歳未満の単独感染の非定型肺炎と診断すれば、マクロライド系やテトラサイクリン系の薬剤が第1選択として妥当と思われる。鑑別点により非定型肺炎とならなかった60歳未満の症例は細菌性肺炎が考えられるが非定型肺炎の可能性も残存するし、60歳以上の肺炎では元々両者の鑑別は困難と考えられるため、これらのエンピリックセラピーについては欧米のガイドラインと同様に両者をカバーする方法を考えるべきであろう。

感染症の基本は起炎微生物を検出してそれを指向した治療を行うことであり、ガイドラインの指針にあるように喀痰グラム染色やその他の検索法を有効に利用して可及的起炎微生物を検索する努力は当然必要であると思われる。ガイドラインの鑑別点はあくまでも初期のエンピリックセラピーの参考と考えて、その後の検査結果や臨床経過に応じて薬剤を考慮していく姿勢が望ましいと思われる。

文 献

- 1) Huchon G, Woodhead M, and the European Study on Community-acquired Pneumonia Committee: Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur Respir Rev 1998; 8: 391-426.

- 2) Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al : Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000 ; 31 : 347 382.
- 3) Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al : Management of community - acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 1399 1408.
- 4) Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al : Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia : an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000 ; 31 : 1008 1011.
- 5) Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al : Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia : diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001 ; 163 : 1730 1754.
- 6) 松島敏春および日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会 : 成人市中肺炎診療の基本的考え方 . 日本呼吸器学会 , 2000
- 7) 岸本寿男, 松島敏春, 守川俊英, 他 : ELISA 法による抗 *Chlamydia pneumoniae* 特異抗体の測定 : 3 . 血清学的診断基準の設定 . 感染症学雑誌 1999 ; 73 : 457 466.
- 8) Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, et al : Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. Lancet 1987 ; 1 : 671 674.
- 9) Fang GD, Fine M, Orloff J, et al : New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy : a prospective multicenter study of 359 cases. Medicine 1990 ; 69 : 307 316.
- 10) Steinhoff D, Lode H, Ruckdeschel G, et al : *Chlamydia pneumoniae* as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. Clin Infect Dis 1996 ; 22 : 958 964.
- 11) Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, et al : Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia : a one year prospective study of 346 consecutive patients. Thorax 1996 ; 51 : 179 184.
- 12) Miyashita N, Fukano H, Niki Y, et al : Etiology of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Japan. Chest 2001 ; 119 : 1295 1296.
- 13) Matsushima T, Miyashita N, File TJ : Etiology and management of community-acquired pneumonia in Asia. Curr Opin Infect Dis 2002 ; 15 : 157 162.
- 14) Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al : Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization : results of a population-based active surveillance study in Ohio. Arch Intern Med 1997 ; 157 : 1709 1718.
- 15) Kauppinen MT, Herva E, Kujala P, et al : The etiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients during a *Chlamydia pneumoniae* epidemic in Finland. J Infect Dis 1992 ; 172 : 1330 1335.
- 16) Kauppinen MT, Saikku P, Kujala P, et al : Clinical picture of community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia requiring hospital treatment : a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. Thorax 1996 ; 51 : 185 189.
- 17) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他 : 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (1996 年). Jpn J Antibiot 1998 ; 51 : 437 474.
- 18) 池本秀雄, 森 健, 猪狩 淳, 他 : 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について . Jpn J Antibiot 2000 ; 53 : 261 298.
- 19) 石田 直, 橋本 徹, 有田真知子, 他 : ELISA 法による *Chlamydia pneumoniae* 肺炎の多施設間スクリーニング . 感染症学雑誌 1999 ; 73 : 70 75.
- 20) Cunha BA : Clinical features of legionnaires 'disease. Semin Respir Infect 1998 ; 13 : 116 127.

Abstract

Evaluation of Community-acquired Pneumonia Guidelines of Japanese Respiratory Society : Differentiation of Atypical Pneumonia and Bacterial Pneumonia

Tadashi Ishida, Toru Hashimoto, Machiko Arita, Eiji Kaneshiro, Makoto Osawa,
Hiromasa Tachibana, Nobuyoshi Nishioka and Kizuku Watanabe
Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan

To evaluate the usefulness of differentiation of atypical pneumonia and bacterial pneumonia in the community-acquired pneumonia guidelines of the Japanese Respiratory Society, we investigated 124 cases of three atypical pneumonias (*Mycoplasma pneumoniae*, 62 cases ; *Chlamydia pneumoniae* pneumonia, 46 cases ; *Chlamydia psittaci* pneumonia, 13 cases) and 403 cases of bacterial pneumonia at our hospital over seven years. Overall, the sensitivity and specificity of the criteria in the guideline were 70.4% and 91.8%, respectively. High accordance was recognized in patients under 60 years old with atypical pneumonia. Items in the criteria that included subjective factors were considered inassessable. We found that the differentiation of pneumonias in the guideline is useful for the diagnosis of atypical pneumonia among younger patients, but it should be concise and objective. We therefore propose that the criteria would be more effective if they consisted of only 4 items : age under 60 years, no underlying disorders, presence of stubborn dry cough, and normal peripheral white blood cell count.