

## Topics 4

## 病 態

—重症化に関してどこまで病態は  
理解されているか—

比嘉 太

要旨：肺炎は実地臨床でよく遭遇する common disease の一つであると同時に、患者の臨床背景、起炎微生物の病原性や治療抵抗性により、きわめて多様な病態を呈する。肺炎は時に致命的な状態に陥る可能性がある。重症肺炎は臓器障害あるいは重症敗血症を伴う肺炎とすることができる。重症市中肺炎では肺炎球菌、インフルエンザウイルス、*Legionella*、複数菌感染などがみられ、なかでも緑膿菌の頻度が高くなる。感染に伴い、白血球活性化、補体活性化、凝固系の活性化を誘導され、炎症が惹起される。肺局所における過剰な炎症反応と好中球および血小板の異常集積は、凝固系異常、肺胞上皮障害、肺毛細血管内皮障害をもたらす。傷害を受けた細胞から遊離する high-mobility group box 1 蛋白なども重症敗血症および急性肺障害の病態に関与している。薬剤耐性は初期治療の失敗を招き重症化の要因となる可能性がある。重症肺炎に対する臨床的な対応策の確立が今後の課題である。

キーワード：重症肺炎、急性肺障害、重症敗血症、ICU、薬剤耐性  
Severe pneumonia, Acute lung injury, Severe sepsis,  
Intensive care unit, Drug resistance

連絡先：比嘉 太

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座（第1内科）

(E-mail: fhiga@med.u-ryukyu.ac.jp)

表 1 A-DROP

A : 男性 70 歳以上, 女性 75 歳以上  
 D : BUN 21 mg/dl 以上または脱水あり  
 R : SpO<sub>2</sub> 90% 以下 (PaO<sub>2</sub> 60 Torr 以下)  
 O : 意識障害あり  
 P : 収縮期血圧 90 mmHg 以下

3 項目 : 重症, 4 項目以上 : 超重症.  
 (文献 3) より引用)

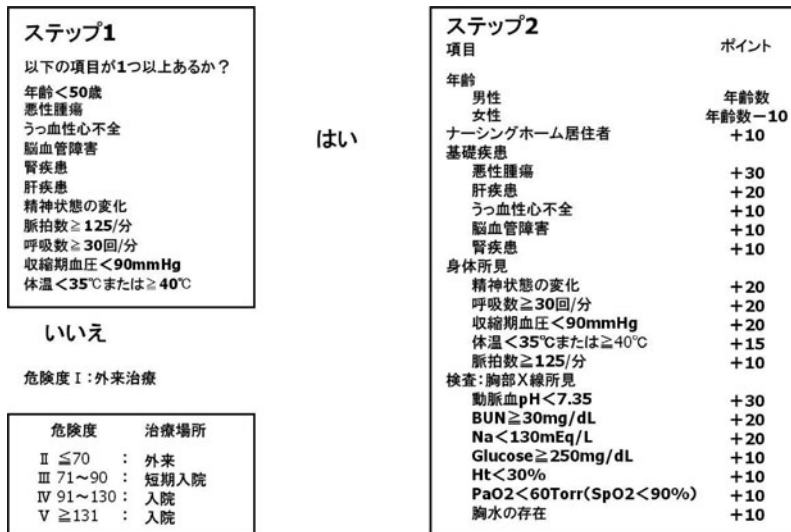


図 1 pneumonia severity index.  
 (文献 4) より改変)

## はじめに

(感染性)肺炎は実地臨床でよく遭遇する common disease の一つであると同時に, 患者の臨床背景, 起炎微生物の病原性や治療抵抗性により, きわめて多様な病態を呈する. 感染性肺炎は発症する場によって, 市中で自立して生活している人々に発症する市中肺炎 (community-acquired pneumonia : CAP) と入院患者に発症する院内肺炎 (hospital-acquired pneumonia : HAP) に大別することができるが, 両者は患者背景, 病原微生物の疫学, 診断体系, 治療薬の選択方針が全く異なっている. さらに, 近年増加傾向にある長期療養施設入所者や濃厚な外来診療・ケアを受ける人々に発症する肺炎は医療・介護関連肺炎 (nursing and healthcare-associated pneumonia : NHCAP)<sup>1)</sup> と呼称され, 従来の市中肺炎や院内肺炎とは異なる診療体系の構築が求められている.

一方で, 肺炎は時に致命的な状態に陥る可能性がある. 肺炎は我が国における死因の第 4 位を占め, 国民全死亡数の 9.9%, 118,888 名にのぼる (2010 年)<sup>2)</sup>. 重症肺炎の定義はさまざまであるが, 病態からみると臓器障害あるいは重症敗血症を伴う肺炎といえることができよう. 肺炎の予防, 迅速な診断, 適切な抗菌化学療法の実施と同時に, 重症化対策も重要な臨床課題である. 本稿では肺炎の重症化に関する知見についてレビューしたい.

## 重症肺炎の定義

肺炎の重症度分類法として, A-DROP<sup>3)</sup> (表 1), pneumonia severity index (PSI)<sup>4)</sup> (図 1), CURB-65<sup>5)</sup> (表 2) などが開発されている. こうした重症度分類法の妥当性は, 主に 30 日後死亡率を endpoint として評価されている. 肺炎診療ガイドラインでは, 良好な予後が予測され

表2 CURB-65

|   |
|---|
| Confusion   |
| Uremia (BUN > 20 mg/dl)   |
| Respiratory rates ( $\geq 30$ /min)                                   |
| Low blood pressure (systolic, <90 mmHg, or diastolic, $\leq 60$ mmHg) |
| Age ( $\geq 65$ years)  |

(文献5) より引用)

表3 重症肺炎の判定基準

|                |  |
|----------------|--|
| Minor criteria | Respiratory rate $\geq 30$ /min                      |
|                | PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio $\leq 250$  |
|                | Multi-lobar infiltrates                              |
|                | Confusion/disorientation                             |
|                | Uremia (BUN $\geq 20$ mg/dl)                         |
|                | Leukopenia (WBC count, <4,000 cells/ml)              |
|                | Thrombocytopenia (platelet count, <100,000 cells/ml) |
|                | Hypothermia (core temperature, <36°C)                |
|                | Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation |
| Major criteria | Invasive mechanical ventilation                      |
|                | Septic shock with the need for vasopressors          |

Minor criteria 3項目以上あるいは Major criteria 1項目以上該当すれば、ICU入室管理の適応とする。  
(文献6) より引用)

表4 SMART-COP

| Item  | Point |
|---|-------|
| S : Systolic BP <90 mmHg                    | 2     |
| M : Multilobar CXR involvement              | 1     |
| A : Albumin < 3.5 g/dl                      | 1     |
| R : Respiratory rate                        | 1     |
| $\geq 25$ br/min ( $\leq 50$ yo)            |       |
| $\geq 30$ br/min (> 50 yo)                  |       |
| T : Tachycardia (>125 /min)                 | 1     |
| C : Confusion                               | 1     |
| O : Oxygen low                              | 2     |
| < PaO <sub>2</sub> 70 mmHg ( $\leq 50$ yo)* |       |
| < PaO <sub>2</sub> 60 mmHg (> 50 yo)*       |       |
| P : Arterial pH < 7.35                      | 2     |

合計3ポイント以上の場合、ICU管理(呼吸管理、血管作動薬投与)を要するとされる。\*SpO<sub>2</sub>およびPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>での基準値も設定されている。  
(文献9) より引用)

る場合を軽症として、外来診療、予後不良が予測される場合は中等症以上として入院診療を推奨している。PSIやCURB-65は世界中で広く利用されており、A-DROPはCURB-65を参考に我が国における市中肺炎診療の実情にあわせて修正されたものである。

重症肺炎が予後不良であることは自明であるが、予後不良と予測される肺炎症例が必ずしも重症肺炎であるとは限らない。Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS)による市中肺炎診療ガイドライン<sup>6)</sup>ではICU管理が必要な肺炎の基準として重症肺炎を定義している(表3)。さらに、人工呼吸管理あるいはショック管理を要する症例に加えて、CURB-65の年齢以外の4項目を取り入れている。ICU管理および濃厚治療の必要性という観点によるメタ解析<sup>7)</sup>では、いくつか不十分な点を指摘してはいるものの、IDSA/ATSガイドラインによる重症肺炎定義の有用性を示している。我が国におけるFukuyamaらの

検討<sup>8)</sup>でもIDSA/ATSの重症肺炎定義およびSMART-COP<sup>9)</sup>(表4)の妥当性を確認している。これらの定義(表3, 4)のもとには「重症肺炎は急性肺障害あるいは重症敗血症の症候を伴う肺炎である」というコンセンサスがあるものと考えられる。

## 重症市中肺炎の疫学

我が国における市中肺炎の疫学調査<sup>10)~12)</sup>では肺炎球菌の分離頻度が最も高く、インフルエンザ菌、マイコプラズマ、肺炎クラミドフィルアの3種の病原体がほとんど類似した頻度でみられている。これらのデータは欧米のサーベイランスと大きな差はみられていない(表5)。

Ishiguroらによる我が国における重症肺炎の疫学調査<sup>13)</sup>では、肺炎球菌、インフルエンザウイルス、*Legionella*、複数菌感染の頻度がより高くなる(表6)。多変

表5 市中肺炎の起炎微生物：疫学調査（単位：％）

|                                    | Ishida ら <sup>10)</sup> (n = 552) | Saito ら <sup>11)</sup> (n = 232) | Miyashita ら <sup>12)</sup> (n = 200) |
|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>    | 25.4                              | 24.6                             | 20.5                                 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>      | 6.9                               | 18.5                             | 11.0                                 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>       | 6.7                               | 5.2                              | 9.5                                  |
| <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>   | 6.2                               | 6.5                              | 7.5                                  |
| <i>Streptococcus milleri</i> group | 3.6                               | 2.2                              | 2.0                                  |
| Anaerobes                          | 3.1                               | 3.9                              | 4.0                                  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>       | 2.9                               | 1.3                              | 2.5                                  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>       | 2.7                               | 3.4                              | 5.0                                  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>      | 2.5                               | 0.4                              | 2.0                                  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>       | 2.0                               | 2.2                              | 3.0                                  |
| <i>Chlamydomphila psittaci</i>     | 2.0                               | 2.2                              | 1.0                                  |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>  | 1.3                               | —                                | —                                    |
| Other streptococci                 | 1.3                               | 0.4                              | —                                    |
| <i>Escherichia coli</i>            | 1.1                               | —                                | —                                    |
| <i>Legionella</i> spp.             | 0.7                               | 3.9                              | 1.0                                  |
| Other GNRs                         | 0.7                               | —                                | —                                    |
| Virus                              | 2.0                               | 1 5.9                            | 3.0                                  |
| Other                              | —                                 | 2.6                              | 0.5                                  |
| Unknown                            | 36.1                              | 26.7                             | 41.5                                 |

GNR : Gram negative rods

表6 重症市中肺炎の起炎微生物（単位：％）

| Etiology                         | Ishiguro ら <sup>13)</sup> |                     |                           | Valencia ら <sup>14)</sup> |                      |                 |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------|
|                                  | Total<br>(n = 1,032)      | Severe<br>(n = 133) | Non-survivors<br>(n = 32) | Overall<br>(n = 457)      | Non-ICU<br>(n = 365) | ICU<br>(n = 92) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>  | 23.8                      | 37.6                | 37.5                      | 49.7                      | 51.1                 | 46.8            |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>     | 10.2                      | 6.0                 | 6.3                       | 1.5                       | 2.1                  | 0               |
| Influenza virus                  | 9.4                       | 16.5                | 12.5                      | 4.9*                      | 5.0*                 | 4.6*            |
| <i>Legionella</i> spp.           | 5.1                       | 13.5                | 6.3                       | 4.9                       | 5.0                  | 4.6             |
| <i>Haemophilus influenzae</i>    | 4.4                       | 4.5                 | 6.3                       | 10.8                      | 11.5                 | 9.3             |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>    | 3.2                       | 3.0                 | 3.1                       | 11.8                      | 10.1                 | 15.6            |
| GNEB                             | 2.5                       | 5.3                 | 3.1                       | 6.4                       | 7.2                  | 4.6             |
| <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> | 2.1                       | 3.0                 | 0                         | 2.4                       | 2.9                  | 1.5             |
| <i>Chlamydomphila psittaci</i>   | 1.5                       | 2.3                 | 0                         | —                         | —                    | —               |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>     | 1.0                       | 2.3                 | 3.1                       | 1.0                       | <1.0                 | 1.5             |
| <i>Streptococcus</i> spp.        | 0.9                       | 0                   | 0                         | —                         | —                    | —               |
| Others                           | 2.8                       | 3.8                 | 3.1                       | 3.4                       | 2.1                  | 6.2             |
| Polymicrobial infection          | 9.2                       | 18.0                | 12.5                      | 10.8                      | 7.2                  | 18.7            |
| Unknown                          | 43.0                      | 21.8                | 34.4                      | —                         | —                    | —               |

GNEB : Gram negative enteric bacilli (グラム陰性腸内細菌). \*その他のウイルス感染を含む.  
(文献 13), 14) より改変)

量解析では年齢 (65 歳以上), COPD, うっ血性心不全, 糖尿病, 認知症, *Legionella* 感染, 複数菌感染が, 重症肺炎のリスク要因として有意であったと報告している<sup>13)</sup>. スペインにおける報告<sup>14)</sup>では, ICU 入室を要する重症肺炎の起炎菌はその他の肺炎と比較すると, 緑膿菌および複数菌感染の頻度が高かったことを報告している (表 6). 南米チリにおける重症肺炎では, 肺炎球菌および *Legionella* の頻度が高い<sup>15)</sup>. 国・地域によって重症肺炎の疫学は若干異なる可能性がある.

## 重症肺炎の病態：重症敗血症および敗血症ショック<sup>16)</sup>

敗血症における宿主の反応は, きわめて複雑かつ多様である. 炎症を増強する機序と炎症を抑制する機序が同時に発現する. 炎症反応は病原体を除去するとともに組織障害をもたらす. 抗炎症作用は組織障害を緩和するが, 同時に易感染性を誘発しうる.

Pathogen-associated molecular pattern (PAMP) と呼ばれる病原体に特有の構造が, 受容体 (Toll-like receptors, C-type lectin receptors, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors など) を介して免疫担当細胞などに認識され, 自然免疫が発動する. 宿主細胞の活性化は白血球活性化, 補体活性化, 凝固系の活性化を誘導する. 傷害を受けた細胞から遊離する細胞成分 (high-mobility group box 1 蛋白, S100 蛋白, 細胞外 RNA, 細胞外 DNA など) も damage-associated molecular patterns (DAMP) あるいは alarmin と呼称され, 同様の受容体を介して免疫担当細胞などを活性化する.

一方で同時に, 神経内分泌系を介したアセチルコリン分泌およびコルチゾール産生による炎症性サイトカインの産生抑制, 免疫担当細胞の機能低下, 抗炎症性サイトカイン産生亢進などによる抗炎症作用が発現する.

重症敗血症では凝固系異常も合併する. Tissue factor による凝固系亢進および活性化 protein C, anti-thrombin など抗凝固系因子の減少, plasminogen activator inhibitor type 1 産生亢進による線溶系障害などによって播種性血管内凝固が誘導される. 微小血栓は血管内皮障害の存在とともに組織灌流障害を招来し, 臓器障害に至る.

## 重症肺炎の病態：急性肺障害<sup>17)</sup>

急性肺障害と重症敗血症の分子病態は, きわめて近似している. 肺局所における過剰な炎症反応と, 好中球および血小板の異常集積は, 凝固系異常, 肺胞上皮障害, 肺毛細血管内皮障害をもたらす. 病原微生物由来の PAMP および障害組織由来の DAMP は肺胞マクロファージおよび肺胞上皮細胞に認識されて, 自然免疫の活性化をもたらす. 急性肺炎症が誘導される.

病原微生物が直接肺胞上皮障害をもたらす可能性も示唆されている. 重症レジオネラ肺炎では, 肺障害のバイオマーカーである KL-6 が高値を示し, 急性肺胞上皮障害の合併が重症化に関与していることが示されている<sup>18)</sup>. 重症肺炎の原因となりうる病原細菌である *Legionella* は, 肺胞上皮細胞を直接傷害する<sup>19)</sup>. 傷害された肺胞上皮細胞から alarmin の一つである high-mobility group box 1 蛋白が遊離され<sup>19)</sup>, さらに局所での炎症増強と組織障害の増悪がもたらされる可能性が示されている.

2009~2010 年のインフルエンザパンデミックでは, 重症肺炎例を合併する症例が多発した. 急性呼吸窮迫症候群を呈したパンデミックインフルエンザウイルスによる重症肺炎の剖検例において, 純ウイルス性肺炎とびまん性肺胞傷害の合併を示す病理所見が認められた<sup>20)</sup>. ウイルス感染に伴う過剰な炎症反応が急性呼吸窮迫症候群の主病態と推測される.

## 重症肺炎の病態：薬剤耐性

適切な抗菌薬の選択には, ①起炎微生物の同定, ②宿主要因の考慮, ③薬剤感受性の正確な把握が必要となる<sup>21)</sup>. しかしながら, 肺炎の起炎微生物および薬剤感受性を迅速に決定することは必ずしも容易ではないため, しばしば起炎微生物を推定して初期治療に用いる抗菌薬を選択する必要性が生じる.

感染症の起炎微生物とその薬剤感受性に関する疫学調査成績に基づき, 病態に合わせて抗菌薬を選択すること (empiric therapy) が重要であるが, empiric therapy の成否に影響を及ぼす因子として, ①多剤耐性菌のリスク, ②患者の重症度が挙げられる. 初期抗菌薬治療が培養結果判明後に不適切であった場合, その後治療薬を変

表7 多剤耐性菌感染のリスク因子

|                        |
|------------------------|
| 90日以内の抗菌薬投与歴           |
| 5日以上入院                 |
| 地域や当該施設における多剤耐性菌の頻度が高い |
| 医療ケア関連肺炎のリスク要因の存在      |
| ・90日以内に2日間以上の入院歴       |
| ・ナーシングホームや長期療養施設の入所者   |
| ・自宅輸液療法                |
| ・30日以内の維持透析            |
| ・自宅での外傷ケア              |
| ・多剤耐性菌を保有する家族          |
| 免疫抑制をもたらす疾患および治療       |

(文献21)より改変)

更しても死亡リスクを減らせないという報告があり、多剤耐性菌のリスクを考慮することは初期治療薬選択および重症肺炎対策においても重要である。多剤耐性菌の関与が推測される症例(表7)においては、これらをカバーする広域スペクトラムの抗菌薬を用いざるをえない。

## おわりに

肺炎の重症化は、急性肺障害および重症敗血症の合併による。急性肺障害および重症敗血症の分子病態に関して多くの新知見が集積され、その理解が進んでいる。一方で、臨床上に有効な対応策の確立は不十分である。この分野における translational research の推進と実地臨床における包括的な対策(bundleなど)の構築が今後の課題である。

### 引用文献

- 1) 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(編): ナーシング・医療ケア関連肺炎診療ガイドライン. 2012.
- 2) 厚生統計協会. 国民衛生の動向. 厚生指針 臨時増刊. 59, 2012.
- 3) 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(編). 市中肺炎診療ガイドライン. 2008.
- 4) Fine MJ, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *New Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
- 5) Neil AM, et al. Community acquired pneumonia: ae-

tiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996; 51: 1010-6.

- 6) Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27-72.
- 7) Marti C, et al. Prediction of severe pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012; 16: R141.
- 8) Fukuyama H, et al. Validation of scoring systems for predicting severe community-acquired pneumonia. *Intern Med* 2011; 50: 1917-22.
- 9) Charles PGP, et al. SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 375-84.
- 10) Ishida T, et al. A 3-year prospective study of a urinary antigen detection test for *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology. *J Infect Chemother* 2004; 10: 359-63.
- 11) Saito A, et al. Prospective multicenter study on the causative organisms of community-acquired pneumonia in Japan. *J Infect Chemother* 2006; 12: 63-9.
- 12) Miyashita N, et al. Community-acquired pneumonia: a prospective ambulatory and hospitalized patient study. *J Med Microbiol* 2005; 54: 395-400.
- 13) Ishiguro T, et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Intern Med* 2013; 52: 317-24.
- 14) Valencia M, et al. Pneumonia severity index class V patients with community-acquired pneumonia. Characteristics, Outcomes, and value of severity score. *Chest* 2007; 132: 515-22.
- 15) Arancibia F, et al. Importance of *Legionella pneumophila* in the etiology of severe community-acquired pneumonia in Santiago, Chile. *Chest* 2013. [Epub ahead of print]
- 16) Angus DC, et al. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 840-51.
- 17) Matthay MA, et al. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1992; 122: 2731-40.
- 18) 健山正男. 感染症による肺の線維化. 日内会誌

- 2005; 94: 1112-8.
- 19) Furugen M, et al. Legionella pneumophila infection induces programmed cell death, caspase activation, and release of high mobility group box 1 protein in A549 alveolar epithelial cells: inhibition by methyl prednisolone. *Respir Res* 2008; 9: 39.
- 20) Fujita J, et al. Immuno-histochemical findings of an autopsied lung specimen from a patient with pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection. *Intern Med* 2012; 51: 507-12.
- 21) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.

## Abstract

### Pathophysiology of severe pneumonia

Futoshi Higa

Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

Infectious pneumonia, one a common disease, shows various severity and outcomes that can be fatal. Severe pneumonia can be defined as pneumonia with acute lung injury and/or severe sepsis, which often requires ICU admission. Several clinical criteria are useful to predict ICU admission. Microbial etiology of severe community-acquired pneumonia includes *Streptococcus pneumoniae*, influenza virus, *Legionella* spp., and polymicrobial infection. Severe sepsis and septic shocks are characterized by activation of leukocytes, complements, and the coagulation system. A catastrophic cascade of inflammatory reactions may injure vascular endothelium and induce intravascular coagulation, which will eventually cause multiple organ failure. Various cytokines, including high-mobility group box 1 protein, work as mediators of both sepsis and acute lung injury. Specific virulence factors of pathogens are involved in the development of severe pneumonia. Strategy for the prevention and control against severe pneumonia should be established.