特 集　感染症 ―肺　炎―

Topics 5

治　療
―CAP，NHCAP，HAP，VAP 患者に対する抗菌薬選択の注意点は？―

朝野　和典

要旨：肺炎に対する初期抗菌薬選択は，患者背景による原因菌の頻度や地域および施設の薬剤感受性などの疫学的なデータを基に，経験的な治療が行われる．日本呼吸器学会の肺炎診療ガイドラインでは，年齢，基礎疾患，重症度に基づいて初期治療の抗菌薬を選択するように推奨している．基礎疾患の重篤でない軽症～中等症の若年成人の症例に対しては，初期には狭域の抗菌薬を選択し，効果が弱い場合には escalation して広域の抗菌薬を選択することを推奨している．高齢者や院内肺炎では，重症度に加え薬剤耐性菌のリスクの有無で経験的抗菌薬の選択を広域のものから始め，その後の臨床経過と培養結果から抗菌薬の種類を減じたり，狭域のものに変更したりする de-escalation を推奨している．個人の意思の問題や高齢者医療の問題を含めて，抗菌薬治療の escalation と de-escalation の概念について，もう一度整理して考え直すべきときにきている．

キーワード：肺炎診療ガイドライン，抗菌薬選択，Escalation，De-escalation，薬剤耐性菌
Guidelines for the management of pneumonia, Antibiotic selection, Escalation, De-escalation, Drug resistant bacteria

連絡先：朝野　和典
〒565-0871　大阪府吹田市山田丘 2-14
大阪大学医学部附属病院感染制御部
（E-mail: tomono@hp-infect.med.osaka-u.ac.jp）

原因微生物の推定と同定に基づく抗菌薬選択

抗菌薬の選択において，最も重要なことは，原因微生物の推定・同定である．原因微生物の推定は，疫学的データを基に市中肺炎と院内肺炎のそれぞれの原因微生物の分離頻度から，経験的抗菌薬の治療を行う．たとえば，ウイルス性などを除く抗菌薬が有効な市中肺炎であれば，肺炎球菌，インフルエンザ菌，黄色ブドウ球菌，クレブシエラ，マイコプラズマ，肺炎 *Chlamydophila* の頻度が高い．院内肺炎であれば，これらの原因微生物に，緑膿菌，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）などの薬剤耐性菌を加えて抗菌薬の選択を行う．

一方，原因微生物の同定は困難である．市中肺炎症例で良質の喀痰が採取され，肺炎球菌あるいはインフルエンザ菌が多数びまん性に塗抹で確認された場合には，肺炎球菌あるいはインフルエンザ菌による肺炎と推定する特異度が高い[1]が，それ以外の細菌では塗抹標本のグラム染色からの原因菌の推定は困難であるとされている．一方で，喀痰を用いた検査の培養結果では原因細菌を同定できないとされており，気管支鏡を用いた侵襲的な検査方法が推奨されている[2]．しかし，侵襲的な検査を実施する機会はまれなため，経験的治療を優先し，良質な喀痰が得られた場合には，そこに含まれていない微生物を治療の対象から除外して抗菌薬の対象を狭める de-escalation 療法が推奨されている[3)4)]．

肺炎の経験的治療

日本呼吸器学会の肺炎診療ガイドラインが3種類出されている．市中肺炎（community-acquired pneumonia：CAP）[5]，院内肺炎（hospital-acquired pneumonia：HAP）[3]，医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare-associated pneumonia：NHCAP）[4]それぞれに患者群を重症度や薬剤耐性菌の可能性を指標に分類し，初期抗菌薬の選択を推奨している．CAP 4群，HAP 3群，NHCAP 4群の計11群である．しかし，それぞれの群の抗菌薬選択を総括すると，抗菌薬の選択は大きく経口2種類，注射3種類程度に分類することができる（図1）．

経口Aは外来の軽症患者の処方である．少し工夫がいるのは，若年成人では，市中肺炎の外来あるいは入院で，細菌性と非定型病原体に鑑別する点である．このときの鑑別表を成人市中肺炎診療ガイドラインから引用し，表1に示す．細菌性であればβ-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬を高用量で選択し，マイコプラズマに代表される非定型病原体にはマクロライド系抗菌薬を選択する．

経口Bは，NHCAPを主とする高齢者や呼吸器や循環器などに基礎疾患のある患者の外来治療時の選択薬である．細菌性と非定型病原体の両方を同時に治療する選択であり，経口Aより広域となる．

注射Aは，若年成人の入院や，耐性菌のリスクのないNHCAPの患者の抗菌薬選択であり，肺炎球菌およびインフルエンザ菌を中心とする細菌性肺炎を対象としている．この場合，非定型病原体が原因であれば，レボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）以外は効果が少ないが，入院のうえ治療を行っているため，2〜3日程度の観察で改善がなければ抗菌薬を上乗せすることが可能である．

注射Bは，薬剤耐性菌の可能性のあるNHCAPとHAPの症例に対する抗菌薬選択である．ここでは緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌まで含めた抗菌活性を期待した抗菌薬選択となる．抗MRSA薬は，必要な場合には追加で投与される．

注射Cは，通常想定される薬剤耐性菌およびレジオネラなどのまれな細菌も含め，かつブドウ糖非発酵菌に対する併用効果を期待した，呼吸器感染症の原因細菌に広くかつ強く有効な，超広域抗菌薬の組み合わせである．さらにMRSAを疑う場合には抗MRSA薬を追加する．低酸素血症，意識障害，ショックなどを呈するCAPの重症例，基礎疾患の重篤な人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia：VAP）症例，主治医や家族が集中治療が必要と判断したNHCAPの重症症例などで選択する．

各種肺炎ガイドラインの経験的治療時の抗菌薬選択

1．市中肺炎[5]（図2）

軽症症例で，基礎疾患，年齢などのリスク因子のない場合には，細菌性と非定型病原体の鑑別を行い，ペニシリン系もしくはマクロライド系抗菌薬を初期治療薬として選択し（経口A），増悪傾向であれば，併用もしくは

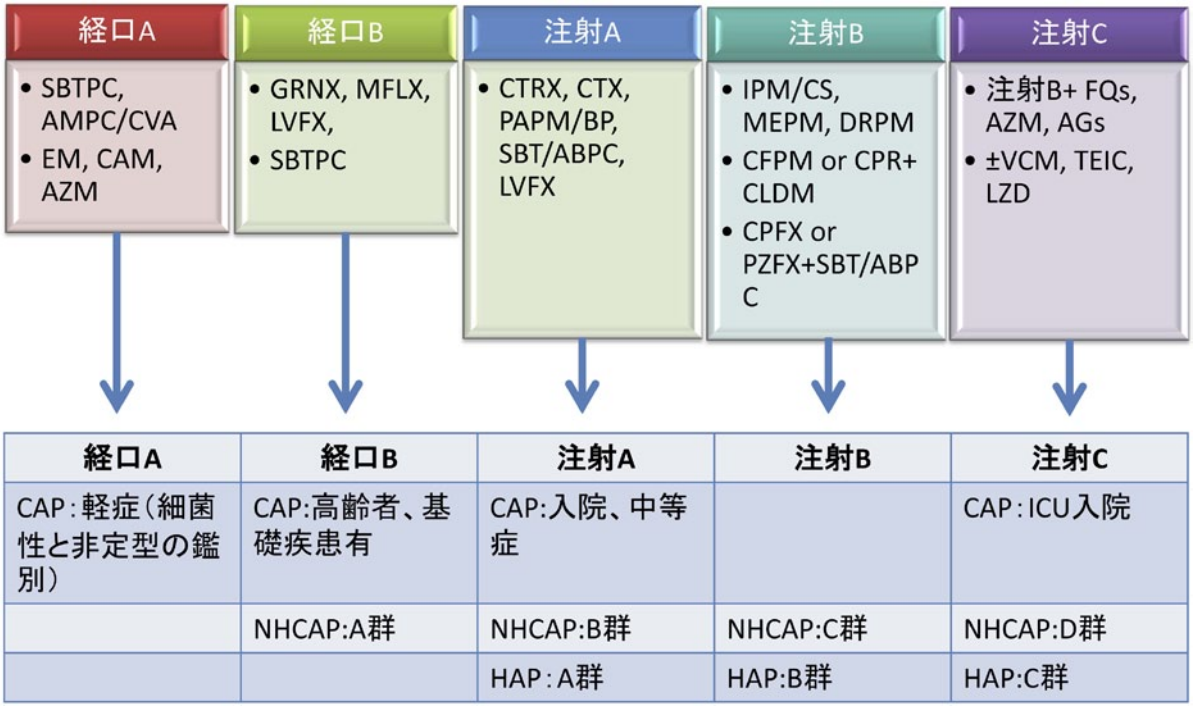

図 1　肺炎患者の初期治療における経験的抗菌薬選択の基本的考え方.

レスピラトリーキノロンなどの広域抗菌薬に escalation（経口 B）する．このとき，注意が必要なことは，急激に増悪する症例がまれにあることであり，時間単位での増悪は，初診時の診察では見逃すことがあるため注意が必要である．従来の重症度分類は，来院時点での判定であり，継時的な変化を予測することができない場合がある．そのため，軽症と判断され，外来治療とされた症例が，帰宅後重症になることもあるために，今後は重症化の予測因子を入れた新たな重症度分類，あるいは経時的な観察を必要とすることを明記したガイドラインを作成するべきであろう．

高齢者では，非定型病原体と細菌性による肺炎の鑑別が困難であり，かつ誤嚥に基づく肺炎を想定し，肺炎球菌，インフルエンザ菌，肺炎 *Chlamydophila*，嫌気性菌を想定した抗菌薬を選択する（経口 B）．

入院治療では，集中治療が必要な敗血症性ショックや重症敗血症を早期に発見あるいは進行を予測することが重要である．集中治療を要さない場合には注射 A を選択する．重症症例については，これまで，肺炎の重症度分類は A-DROP が用いられていたが，集中治療学会などの敗血症に関する知識の啓発，普及[6]と相乗して，重症敗血症および敗血症性ショックの概念で肺炎もとらえることが，感染症のより広い理解につながると考えられ

表 1　非定型肺炎群と細菌性肺炎群の鑑別

1. 60 歳未満である	
2. 基礎疾患がない，あるいは軽微	
3. 頑固な咳がある	
4. 胸部身体所見に乏しい	
5. 痰がない，あるいは迅速診断法で原因菌が証明されない	
6. 抹消血白血球数が 10,000/μl 未満である	
6 項目中 4 項目以上合致した場合	非定型肺炎疑い
6 項目中 3 項目以下の合致	細菌性肺炎疑い

感度：77.9%，特異度：93.0%.
（文献 5）より引用）

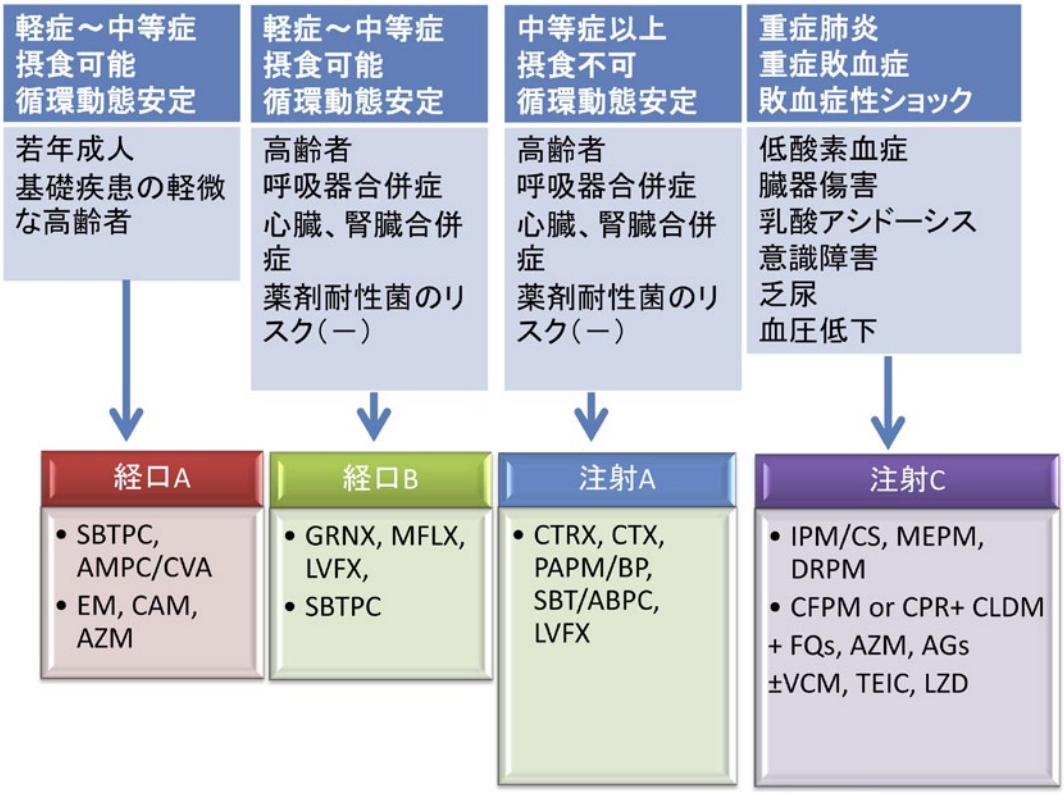

図 2　市中肺炎患者の抗菌薬選択.

る．肺炎の場合には，重症敗血症および敗血症性ショックの概念に，急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を伴わない低酸素血症が加えられると想定する．この場合の抗菌薬選択は注射 C となる．

2．院内肺炎[3]（図 3）

院内の定義は変遷してきている．NHCAP のカテゴリーのなかでは，従来の「入院」であった慢性期の入院，病床区分では療養型病床および精神病床を，「院内」ではなく「医療・介護関連」としてとらえている．このため，現在の院内肺炎の対象は，急性期を中心とする「一般病床」に入院中の患者となる．この群では，薬剤耐性菌のリスクを鑑別して，耐性菌のリスクのある場合には広域の抗菌薬が用いられる（注射 B，注射 C）．今日，いまだ解決していない問題として，「分離された耐性菌が原因菌か」という問題が残されている．MRSA や緑膿菌といった薬剤耐性菌の分離が喀痰等からなされた場合，否定することは困難であり，それらに対して有効なカルバペネム系を中心とする広域抗菌薬や抗 MRSA 薬が選択される．しかし，その効果や予後についてランダム化された臨床研究はなく，結論が得られていない．

3．医療・介護関連肺炎[4]（図 4）

NHCAP は，ガイドライン発表後から多くの議論を引き起こした．NHCAP の患者の予後は栄養や誤嚥のリスクに相関し，薬剤耐性菌が検出されても広域抗菌薬の投与は予後に影響しなかったという，レトロスペクティブな臨床研究が多く報告されている．

また，もう一つの視点として，患者本人の意思の確認という点がいまだ取りあげられていないということも指摘できる．高齢者にとって肺炎は，癌とともに最も頻度の高い死亡原因の一つであり，悪性腫瘍にあるターミナルケアの概念が肺炎にも適応できる場合があるのではないかと考える．近年，胃瘻の造設についても議論がなされており，老年医学会も高齢者にとって「よい日々だった」といえる医療[6]を推奨している．

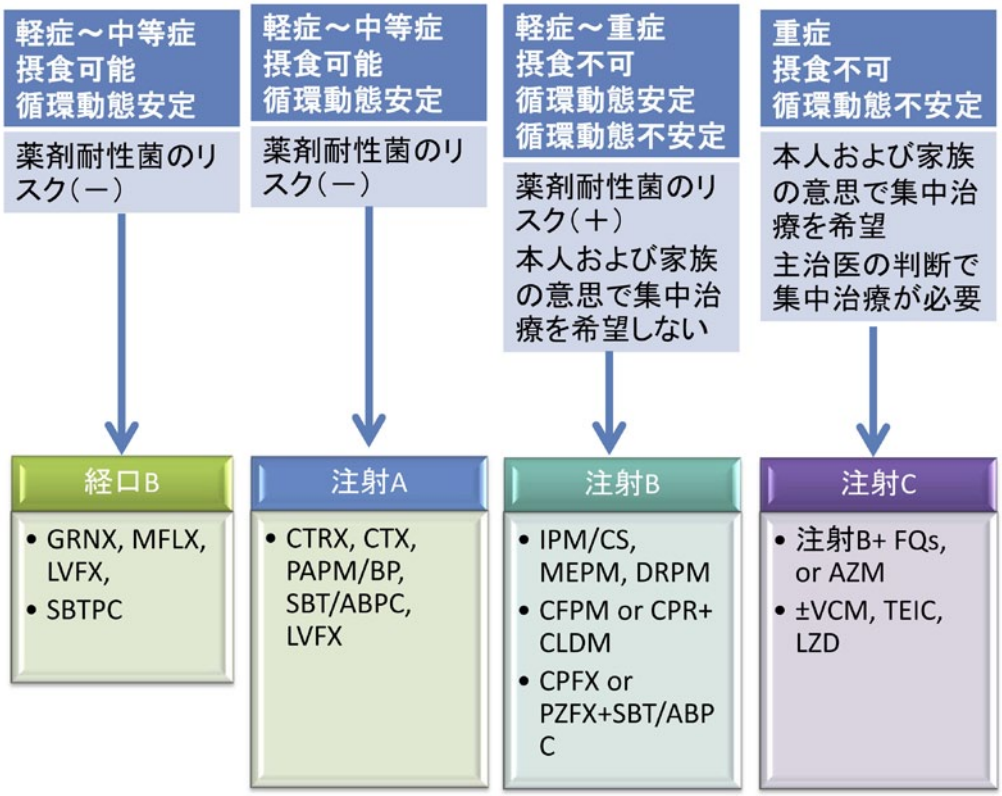

図 3　医療・介護関連肺炎患者の抗菌薬選択.

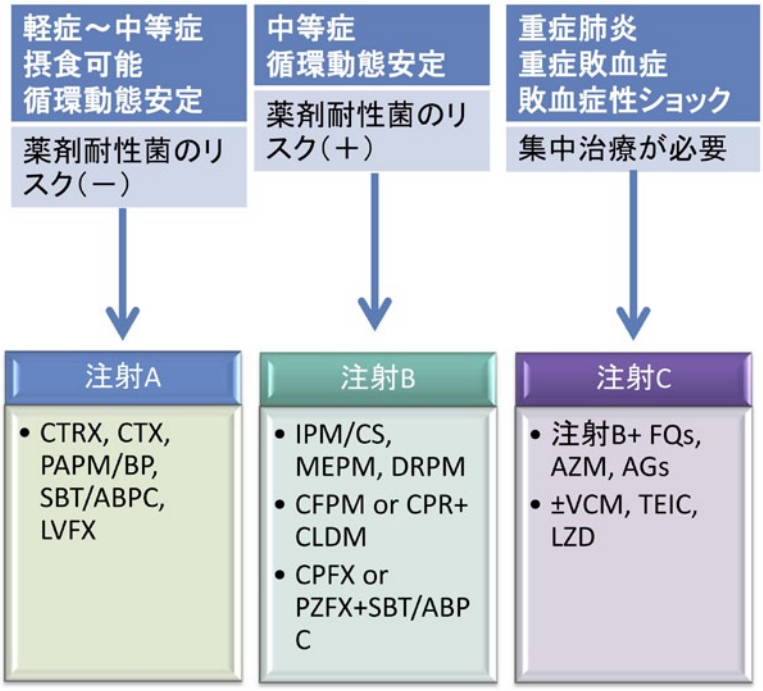

図 4　院内肺炎および人工呼吸器関連肺炎患者の抗菌薬選択.

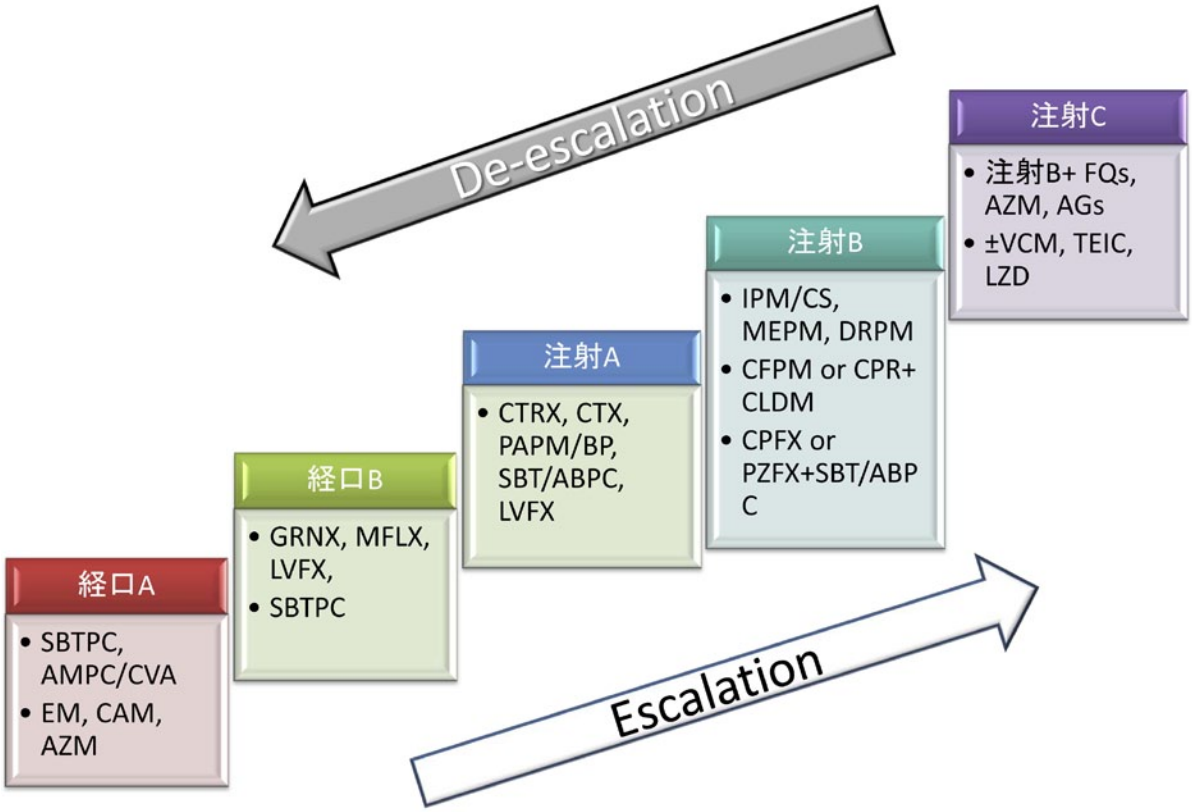

図 5　抗菌薬の escalation と de-escalation の実際.

仮に，肺炎のターミナルケアが適用できる状況であれば，これまでの多くの臨床研究の結果からのエビデンスとして，β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬などの狭域抗菌薬から選択し，無効の場合 escalation する治療方針もとりうるのではないかと考える．NHCAP 対象患者に対する抗菌薬の escalation 療法は，個人の意思の尊重の議論や各医療機関でのチーム医療（End of Life Care Team）の組織的確立と同時に，検討を重ねていくべき課題であると考える．

escalation と de-escalation（図 5）

図 1 に示した抗菌薬の選択から，日本のガイドラインでは，薬剤耐性菌のみでなく重症度で抗菌薬の選択を行う点が特徴であることに気づく．この点は米国の胸部学会および感染症学会（ATS/IDSA）のガイドラインと異なる方針である．ATS/IDSA の院内肺炎を中心とする医療ケア関連肺炎ガイドライン[2]では，重症度に関わりなく薬剤耐性菌の危険因子の有無で 2 群に分けて抗菌薬を選択することを推奨している．市中肺炎のガイドライン[7]でも細菌性と非定型病原体の鑑別はできないという立場から，レスピラトリーキノロン単剤やβ-ラクタム系薬とマクロライド系薬の併用を推奨している．その場合でも，原因菌が推定できた段階で抗菌薬の種類を減らす，あるいは狭域なものに変える de-escalation を推奨している．

この点は，日本のガイドラインでは考え方が異なり，薬剤耐性菌の関与を考慮しつつも重症度を重視して，重症患者には広域の抗菌薬を投与し，軽症患者には狭域の抗菌薬から始めることを推奨している．軽症患者では，治療効果の認められない場合にはさらに広域の抗菌薬を投与する，escalation の概念を導入している．すなわち，

重症患者の治療方針はde-escalationであり，軽症患者では必要であればescalationを行うことになる．

そもそも，日本人の死亡統計では，肺炎を死因とする患者の95%は65歳以上であり，若年成人では肺炎の死亡はきわめてまれである．そのため，若年成人の軽症～中等症の市中肺炎では，狭域抗菌薬を選択し，escalationが勧められている．

ガイドラインではそのように推奨されているが，現実の臨床現場ではカルバペネム系抗菌薬が，市中肺炎でも院内肺炎でも，入院の肺炎患者には多用されている．

薬剤耐性菌に対する抗菌薬選択

1．MRSA[8)]

MRSA肺炎の治療には，バンコマイシン（vancomycin：VCM）もしくはリネゾリド（linezolid：LZD），テイコプラニン（teicoplanin：TEIC）を選択する．VCMの最小発育阻止濃度（MIC）が1μg/ml未満と判明していれば，トラフ10～15μg/mlに保つ．VCMのMICが1μg/ml以上もしくは不明の場合は，トラフを15～20μg/mlにすることが推奨されている．LZDは院内肺炎および医療ケア関連肺炎の治療で，30日後の予後は変わらなかったものの，VCMより臨床的な効果および細菌学的な効果が有意に優れているとの二重盲検比較試験の結果が報告されている．特に糖尿病の患者ではこの傾向が顕著であり，糖尿病以外の患者ではVCMとLZDの細菌学的，臨床的有用性に有意差はなかったとの報告もある．LZDとVCMの上記の比較試験では，腎機能障害がVCM群に有意に多かったと報告されている．ダプトマイシン（daptomycin：DPT）は，肺胞においてサーファクタントに包含され不活化されるため肺炎には適応がない．

2．ESBL（基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ）産生菌が分離された場合

薬剤感受性試験の成績を参考に抗菌薬を選択するのが原則であるが，ペニシリン系やセファロスポリン系抗菌薬では薬剤感受性に関わらず，臨床効果の得られないことが報告されている．ESBL産生菌に対しては，カルバペネム系抗菌薬に感受性のことが多いため，第一選択薬となる．そのほか，セファマイシン系の抗菌薬も有効である．フルオロキノロン系抗菌薬は薬剤感受性を確認してから投与の適否を判断する．

3．多剤耐性緑膿菌（MDRP）多剤耐性アシネトバクターが分離された場合

緑膿菌に有効な数少ない抗菌薬（カルバペネム系をはじめとするβ-ラクタム系，フルオロキノロン系，アミノ配糖体系抗菌薬など）にすべて耐性になった緑膿菌を，多剤耐性緑膿菌と呼ぶ．多剤耐性緑膿菌は，院内感染を引き起こす代表的な細菌の一つであり，いったん感染症を発症すると我が国では有効な抗菌薬がないため最も難治な細菌感染症といえる［海外ではコリスチン（colistin）が使用されるが我が国では承認されていない］．院内感染がその主要な感染経路であることから，院内感染対策を行うことが最も重要な対策であり，感染症を発症した場合には，複数の抗菌薬の併用を行うことが勧められているが，併用効果は個々の菌株によって異なるため，併用の効果を *in vitro* で測定することが勧められる．

引用文献

1）Gleckman R, et al. Sputum gram stain assessment in community-acquired bacteremic pneumonia. J Clin Microbiol 1988; 26: 846-9.

2）American Thoracic Society and 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.

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員会．成人院内肺炎診療ガイドライン．2008.

4）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員会. 医療・介護関連肺炎(NHCAP)診療ガイドライン．2011.

5）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員会．成人市中肺炎診療ガイドライン．2007.

6）日本老年医学会．高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン　人工的水分・栄養補給の導入を中心として．http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/proposal/pdf/jgs_ahn_gl_2012.pdf

7）Mandell LA, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003; 37: 1405-433.

8）MRSA感染症の治療ガイドライン作成委員会．MRSA感染症の治療ガイドライン．http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/guideline_mrsa.pdf

Abstract

The essentials of antibiotics selection for CAP, NHCAP, and VAP

Kazunori Tomono

Division of Infection Control and Prevention, Osaka University Hospital

The initial empiric therapy for pneumonia was started based on knowledge of the epidemiological data of predominant pathogens in specific clinical settings and the local patterns of antibiotic susceptibility. The Japanese guidelines for empirical treatment of patients with pneumonia provide recommendations for antibiotic selections that are primarily based on age, presence of underlying diseases, and severity of pneumonia. Moreover, in cases of old or healthcare-associated patients, multidrug-resistant organisms（MDROs）are also important predictors of patient morbidity and mortality. Younger patients with a mild disease can be adequately treated with a drug that covers either bacterial or atypical pathogens alone, which is diagnosed by criteria provided by the Japanese CAP guideline. Older patients or those with preexisting illnesses, including hospitalized patients, are more likely to have infections with MDROs, and any antibiotic therapy should be aimed primarily against these organisms. For nonresponding patients, empiric antibiotics may need modification to escalation, especially in younger and moderate patients. When a patient is responding appropriately, therapy can be deescalated or narrowed if an anticipated organism is not recovered or if the organism isolated is sensitive to an antibiotic with a spectrum that is smaller than the one used in the initial regimen. Considering the will of the individuals and the aging of modern Japanese society, we must again consider the concepts of “escalation” and “deescalation” of antibiotic selections for treatment of pneumonia.