

市中肺炎：概念の変遷と原因菌の動向

要旨

市中肺炎は呼吸器感染症の中でも代表的な疾患であるが、近年の日本の超高齢社会や医療環境の変化により位置づけが変わってきている。肺炎による死亡例の約96%を65歳以上の高齢者が占めているように、高齢者肺炎や高度医療に伴う耐性菌性肺炎および日和見感染が市中肺炎といえども増加してきており、これらのリスクを有する医療・介護関連肺炎（nursing- and healthcare-associated pneumonia：NHCAP）と市中肺炎は表裏一体の関係にあり、区別が難しいことも多い。本稿では、このような肺炎の特徴を踏まえながら、市中肺炎の原因菌の動向やリスク因子などについて概説する。

〔日内会誌 105：984～990, 2016〕

Key words 市中肺炎, 原因菌, ガイドライン, 医療・介護関連肺炎, 治療

梅木 健二



門田 淳一



はじめに

市中肺炎は呼吸器感染症の中でも代表的な疾患であるが、近年の日本の超高齢社会や医療環境の変化により位置づけが変わってきている。肺炎による死亡例の約96%を65歳以上の高齢者が占めているように、高齢者肺炎や高度医療に伴う耐性菌性肺炎および日和見感染が市中肺炎といえども増加してきており、これらのリスクを有する医療・介護関連肺炎と市中肺炎は表裏一体の関係にあり、区別が難しいことも多い。本稿では、このような肺炎の特徴を踏まえながら、市中肺炎の原因菌の動向やリスク因子などについて概説する。

1. 各年代における原因菌の変遷

医療施設や地域によって原因菌の動向が異なることもあるため、同一施設で各年代にわたって継続的に検討がなされている報告をもとに、原因菌の変遷を以下に示す。

1) 2000年以前：

「成人市中肺炎診療の基本的考え方」策定前

1994～1997年（period 1）の報告では、原因菌として肺炎球菌が最も多く、次いでインフルエンザ菌、肺炎桿菌であった¹⁾（表1のperiod 1）。この期間は、2000年に日本呼吸器学会から「成人市中肺炎診療の基本的考え方」が策定される

大分大学呼吸器・感染症内科学講座

The Latest Information on Respiratory Disease Management. Topics：V. Community-acquired pneumonia：trend in the concept and the causative pathogens.

Kenji Umemi and Junichi Kadota：Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Oita University Faculty of Medicine, Japan.

表1 単施設における市中肺炎の原因菌の変遷

症例を収集した時期	period 1 1994～1997 年 n=318	period 2 2001～2004 年 n=349	period 3 2008～2010 年 n=451
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	75 (23.0%)	83 (23.8%)	117 (25.9%)
<i>Streptococcus milleri</i> group (<i>Streptococcus anginosus</i> group)	12 (3.7%)	4 (1.1%)	5 (1.1%)
other <i>Streptococcus</i> spp.	4 (1.2%)	—	10 (5.8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (2.1%)	5 (1.4%)	0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	6 (1.8%)	6 (1.7%)	11 (2.4%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	24 (7.4%)	21 (6.0%)	9 (2.0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (<i>Klebsiella</i> spp.)	14 (4.3%)	5 (1.4%)	10 (2.2%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (2.5%)	4 (1.1%)	6 (1.3%)
<i>Escherichia coli</i>	3 (0.9%)	2 (0.6%)	2 (0.4%)
Anaerobes	8 (2.5%)	4 (1.1%)	5 (1.1%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	16 (4.9%)	39 (11.2%)	7 (1.6%)
<i>Chlamydophila psittaci</i>	7 (2.1%)	1 (0.3%)	—
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	11 (3.4%)	12 (3.4%)	21 (4.7%)
<i>Legionella</i> spp.	2 (0.6%)	5 (1.4%)	10 (2.2%)
Viruses	7 (2.1%)	5 (1.4%)	2 (0.4%)
other organisms	8 (2.5%)	9 (2.6%)	3 (0.7%)
Unknown	127 (39.0%)	159 (45.6%)	250 (55.4%)
polymicrobial	14 (4.3%)	15 (4.3%)	21 (4.7%)
	文献1より引用改変	文献2より引用改変	文献6より引用改変

以前の時期であり、国外においては1993年に米国胸部学会から成人市中肺炎に関するガイドラインが、欧州呼吸器学会からは1998年に成人下気道感染症に関するガイドライン、米国感染症学会からは2000年に成人市中肺炎に関するガイドラインが策定され、肺炎の診断と治療の標準化が導入され始めた時期に相当する。

2) 2000～2005年：

「成人市中肺炎診療の基本的考え方」刊行後

日本では初となる呼吸器感染症に関するガイドラインである「成人市中肺炎診療の基本的考え方」が日本呼吸器学会から2000年に刊行され、肺炎診療における基本となった。多くの研究がなされたこの時期にあたる2001～2004年の結果では、同様に肺炎球菌が最も多く、次いでマイコプラズマ、インフルエンザ菌となって

いる²⁾(表1のperiod 2)。マイコプラズマの原因菌としての頻度が多くなっていることに関しては、周期性に流行するといわれていた時期でもある2000年以前は調査時期の違いによる非流行期であった可能性、あるいはガイドラインの普及や検査法の進歩により検出感度が良くなってきていることも考慮する必要がある。

3) 2005～2011年：

「成人市中肺炎診療ガイドライン」刊行後

2005年に「成人市中肺炎診療の基本的考え方」を改訂し、日本呼吸器学会から正式なガイドラインとして「成人市中肺炎診療ガイドライン」が刊行された(正本版は2007年刊行)。日本で蓄積されたデータに基づくもので、一般医家にわかりやすく実践的な内容となっている。一方で、この時期、日本は世界に類を見ない速

表2 米国と日本におけるガイドライン

米国胸部学会/米国感染症学会による 医療ケア関連肺炎（HCAP）の定義	日本呼吸器学会による 医療・介護関連肺炎（NHCAP）の定義
(A) 介護施設への居住 (B) 発症前90日間に2日以上入院歴がある (C) 30日以内に注射による抗菌薬治療、抗癌薬治療、 または創傷に対する治療を受けた (D) 慢性透析を受けている	1. 長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している* 2. 90日以内に病院を退院した 3. 介護**を必要とする高齢者・身障者 4. 通院にて継続的に血管内治療（透析、抗菌薬、 化学療法、免疫抑制薬等による治療）を受けている
	*精神科病棟も含む **介護の基準：PS 3以上が目安
文献3から引用改変	文献5から引用

HCAP：healthcare-associated pneumonia

NHCAP：nursing- and healthcare-associated pneumonia

PS：performance status

度で高齢化が進展した。先進諸国の高齢化率において、日本は1980年代までは下位、90年代には中位であったが、2005年以降最も高い水準となり、世界のどの国もこれまで経験したことのない高齢社会を迎えた。この社会情勢を反映して実臨床でも高齢者の肺炎が増加し、その影響が原因菌の頻度にも表れている可能性が考えられる。すなわち、2008～2010年における検討では、肺炎球菌の頻度には変化はないものの、黄色ブドウ球菌とマイコプラズマの頻度がperiod 2と比較して減少している³⁾(表1のperiod 3)。また、2005年には米国胸部学会と米国感染症学会が合同で、耐性菌リスクを有し死亡率の高い肺炎群を市中肺炎から区別するため、医療ケア関連肺炎（healthcare-associated pneumonia：HCAP）の概念を提唱した⁴⁾(表2)が、このこともperiod 3における市中肺炎の原因菌の頻度に影響していると考えられる。つまり、黄色ブドウ球菌、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）は市中肺炎の原因菌よりもむしろHCAPの原因菌として捉えられるようになり、市中肺炎の原因菌としての頻度が低下したもののと思われる。

我々の2007～2009年における検討では、以前に市中肺炎とされていた症例、すなわち「従来の市中肺炎」の原因菌として検討してみる

と、黄色ブドウ球菌、中でもMRSAの分離頻度が高かった。これらの症例をHCAPに定義される症例を除いた、いわゆる「狭義の市中肺炎」とHCAPに分類すると、市中肺炎では黄色ブドウ球菌の分離比率は3.3%で、HCAPでは15.2%と高く、中でもMRSAが11.4%であり、黄色ブドウ球菌の大半を占めていた⁵⁾(表3)。他の報告も同様の傾向であり、高齢社会や医療の進歩により生じた耐性菌リスクのある肺炎、すなわちHCAPに相当する肺炎症例が増加し、本来の市中肺炎の原因菌に変化がみられるようになった時期と考えられる。

4) 2011年～現在

このような社会情勢と日本の医療制度などを考慮し、米国のHCAPの概念を踏襲しながら、2011年に日本独自の「医療・介護関連肺炎診療ガイドライン」（日本呼吸器学会）が刊行された⁶⁾(表2)。2005年の成人市中肺炎診療ガイドラインにおいて、病院外で発症した肺炎であっても「重篤な免疫抑制状態」、「大量誤嚥による肺炎」、「老人施設と長期療養施設で発症した肺炎」などはすでに除外されていたが、実際のところ、これらの肺炎の扱いが明確でなく、事実上は市中肺炎と混同されていた。しかし、「医療・介護関連肺炎診療ガイドライン」の刊行後は、より明確に市中肺炎から医療・介護関

表3 自施設における市中肺炎と医療ケア関連肺炎の原因菌

	全例（従来の市中肺炎） n=202	市中肺炎（狭義） n=123（%）	医療ケア関連肺炎 n=79	p-value
<i>S. pneumoniae</i>	24（11.9%）	12（9.8%）	12（15.2%）	.270
<i>S. aureus</i>	16（7.9%）	4（3.3%）	12（15.2%）	.003
MSSA	3（1.5%）	0	3（3.8%）	.058
MRSA	13（6.4%）	4（3.3%）	9（11.4%）	.036
<i>S. agalactiae</i>	4（2.0%）	1（0.8%）	3（3.8%）	.316
<i>H. influenzae</i>	12（5.9%）	10（8.1%）	2（2.5%）	.132
<i>P. aeruginosa</i>	6（3.0%）	4（3.3%）	2（2.5%）	1.000
<i>K. pneumoniae</i>	9（4.5%）	1（0.8%）	8（10.1%）	.003
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2（1.0%）	1（0.8%）	1（1.3%）	1.000
<i>Corynebacterium</i> sp.	6（3.0%）	4（3.3%）	2（2.5%）	1.000
<i>Escherichia coli</i>	2（1.0%）	1（0.8%）	1（1.3%）	1.000
<i>Pseudomonas</i> sp.	3（1.5%）	2（1.6%）	1（1.3%）	1.000
Other gram negative organisms	3（1.5%）	1（0.8%）	2（2.5%）	.562
<i>M. pneumoniae</i>	3（1.5%）	3（2.4%）	0	
<i>C. pneumoniae</i>	3（1.5%）	3（2.4%）	1（1.3%）	
<i>L. pneumophila</i>	2（1.0%）	1（0.8%）	1（1.3%）	

症例の集積時期は2007～2009年
（文献4から引用改変）

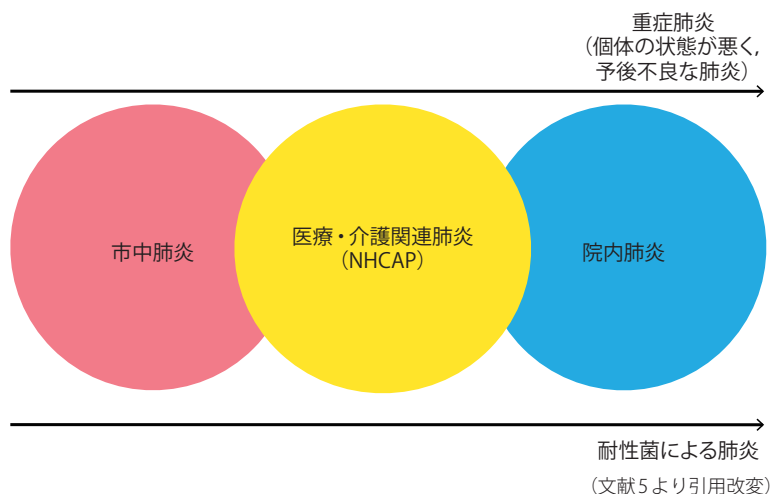


図 肺炎の分類と位置づけ

連肺炎診療（nursing- and healthcare-associated pneumonia：NHAP）を区別し，診断・治療することが可能となり（図），日本の肺炎診療は大きな転換期を迎えたといえる。

前述の表1のperiod 3では，MRSAを含む黄色

ブドウ球菌や肺炎桿菌，緑膿菌などを原因菌とするNHAPが除外されているため，より純粋な市中肺炎の像が浮き彫りになったことを反映している³⁾。この時期の肺炎は，従来の市中肺炎から正式にNHAPが除外され，いわば狭義の市

表4 高齢者肺炎の30日後死亡予測因子

	Adjusted HR	95%CI	p value
Performance status	1.122	0.750-1.679	0.576
C-reactive protein	1.048	1.011-1.086	0.011
PaO ₂ /FIO ₂ の低下	1.003	1.000-1.007	0.044
CURB-65 score (意識混濁因子を除く)	1.495	1.033-2.163	0.033
耐性菌による初期治療失敗	1.884	0.801-4.430	0.146
誤嚥性肺炎	5.690	2.306-14.040	<0.001
CTでの異常陰影を含む肺葉数	1.250	0.967-1.616	0.088
HCAP/CAP分類	1.338	0.547-3.270	0.523

637例の肺炎に対して入院30日後の死亡をアウトカムにしたCoxハザードモデル
(文献7より引用)

中肺炎として概念が変化したといえる。このように、市中肺炎とNHCAPは表裏一体の関係にあり、市中肺炎の原因菌の検討や診断、および治療を適切に行うためには、NHCAPを適切に区別する必要がある。

NHCAPの主要な原因は誤嚥性肺炎とされているが、通常は不顕性誤嚥によって生じる病態であるため、当然、市中肺炎にも誤嚥性肺炎が含まれている。我々の検討では、市中肺炎とHCAP/NHCAPを含めた誤嚥性肺炎を、(1)神経疾患または意識障害による臨床的な嚥下障害の所見がある、(2)背側・下葉に分布する陰影が胸部CTで確認された症例と定義して検討したところ、表4に示す通り、耐性菌を標的とした治療の失敗よりも、誤嚥性肺炎の存在自体が予後不良の因子であった⁷⁾。つまり、予後不良の因子は耐性菌のみではなく、反復する誤嚥性肺炎など、発症の場による肺炎の分類のみならず、患者背景にも存在していることを認識すべきで、日本の超高齢社会における肺炎診療の難しさを示している。

2. 新たな診断法の普及

原因菌の動向をみるうえで喀痰の塗沫や培養だけでなく、抗原を検出することにより簡便かつ迅速に原因菌を推測できるようになってき

た。例えば、肺炎球菌やレジオネラ（血清型1）に対する尿中抗原は、2005年の市中肺炎診療ガイドラインの刊行以降、全国的に普及してきているし、喀痰や咽頭ぬぐい液中の抗原をイムノクロマト法で測定する「ラピラン®肺炎球菌」や「リボテスト®マイコプラズマ」が現在保険適用となり、臨床応用されている。特にレジオネラの培養は難しく、抗体価の上昇する時期が遅いこともあって、血清診断も極めて困難であったことから、尿中抗原検査は極めて有用である。

また、一般臨床では使用できないが、16SリボゾームRNA遺伝子をターゲットにした網羅的細菌叢解析法を用いると、喀痰や気管支洗浄液の培養と比較して高率に原因菌の推定が可能である⁸⁾。一般に肺炎の原因菌が判明する割合は45～60%ほどであるが^{1～3)}、培養法で原因菌が不明であった症例において、この方法では嫌気性菌や口腔内常在菌が検出されており、市中肺炎においてもこれらの菌が原因となり得る⁸⁾。一方、このような遺伝子解析によると、肺炎クラミドフィラ肺炎が極めて少ないことも明らかにされつつある。

抗原検査や遺伝子解析では、非常に有用で、今後原因菌の動向にも影響を与えることが予想されるが、一方で薬剤感受性検査などを行えないため、耐性菌や抗菌薬の感受性を監視するうえで、喀痰培養検査が重要であることには今

表5 セフトリアキソン、スルバクタム/アンピシリン、マクロライド、フルオロキノロン耐性菌のリスク因子

90日以内に2日以上入院
90日以内の抗菌薬使用
制酸剤の使用
免疫抑制状態
経管栄養
自力歩行困難

(文献10より改変引用)

でも変わらない。

3. 市中肺炎の代表的原因菌と耐性菌の動向

原因菌種の変化のみでなく、それぞれの菌種によって多様な耐性菌の出現が認められてきたが、以下に市中肺炎の代表的な菌について述べる。実際の治療に関しては、日本化学療法学会/日本感染症学会が発行した「JAID/JSC感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—」に薬剤選択および投与量、投与方法などが記載されているので参考にするとよい⁹⁾。

1) 原因菌における耐性の動向

(1) 肺炎球菌

市中肺炎では各年齢にわたって最も多く分離される菌であるが、日本ではマクロライド耐性菌が約80%程度と高頻度にみられるため、マクロライド系抗菌薬は推奨されず、第一選択はペニシリン系抗菌薬を選択する。ペニシリン系抗菌薬は高用量での使用が望ましいが、保険適用で用法・用量が決まっているため、注意が必要である。ペニシリン耐性肺炎球菌においては、レスピラトリーキノロン系抗菌薬の投与が推奨されているが、キノロン耐性菌の誘導を抑制するためにも適応を慎重に判断し、安易に使用することは避けたい。

(2) インフルエンザ菌

本菌のアンピシリン耐性機序には、①βラクタ

マーゼ産生、②ペニシリン結合タンパクの変異があり、従来は①が主体であったが、近年では②が増加傾向である。②によるβラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌(β-lactamase non-producing ampicillin resistant *Haemophilus influenzae*: BLNAR)や、①②とも有するβラクタマーゼ産生アンピシリン/クラバン酸耐性菌(β-lactamase producing amoxicillin/clavulanic acid resistance resistant: BLPACR)などがある。

(3) マイコプラズマ

特に小児科領域でマクロライド耐性マイコプラズマが増加してきている。ただし、実臨床で耐性化の有無を知るのは困難である。48~72時間で解熱が得られなければ耐性菌を考慮する必要がある、この場合にはテトラサイクリン系抗菌薬が推奨されている。レスピラトリーキノロンも有効であるが、マイコプラズマ肺炎が疑われる成人において初期からのキノロン系抗菌薬は避けるべきとされる。これは、キノロン耐性マイコプラズマを増加させないため、特に小児において治療が極めて困難な状況に陥る可能性を危惧したものである。また呼吸不全を呈するマイコプラズマ肺炎においてメチルプレドニゾロンの有効性が示されている。

(4) 肺炎桿菌を含む腸内細菌群

Extended spectrum β-lactamase (ESBL) 産生菌の比率が増加してきており、呼吸器検体由来の肺炎桿菌属では1.8~3.4%とされる。

(5) 黄色ブドウ球菌

MRSAの分離頻度は近年減少傾向にあるが、依然高く、市中においても増加が認められる。特に近年では市中感染型MRSA(communitary-acquired MRSA: CA-MRSA)が問題となってきている。通常のMRSAとは異なり、白血球破壊毒素の一種であるPanton-Valentine Leukocidine (PVL)を産生することで重症化することが多い。日本ではバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: VRSA)の報告はないが、バンコマイシン低感受

性菌が増加してきている (MIC creeping)。

2) 耐性菌リスクの把握

治療開始時に原因菌の耐性化を把握することは通常困難であるが、種々のリスクを組み合わせることにより耐性菌の関与を想定することができる。表5に示す背景因子をより多く有する症例において、市中肺炎で問題となるセフトリアキソンやスルバクタム/アンピシリン、マクロライド、フルオロキノロンに対する耐性菌の分離頻度が高くなることが報告されている¹⁰⁾。

おわりに

社会背景や医療環境の変化とともに肺炎の概念が変化している。その中で市中肺炎を正確に診断・治療していくことが重要であるが、原因菌や耐性菌の関与などについて新しい手法を用いて把握し、あるいはリスク因子に関するエビデンスを構築し、抗菌薬の開発が滞る中で適切な肺炎治療、すなわち適切な抗菌薬の選択および投与量・投与間隔・投与期間を十分に考慮して治療することが肝要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：門田淳一；講演料（第一三共，大正富山医薬品，大日本住友製薬，ファイザー），寄附金（第一三共，大日本住友製薬，中外製薬，ファイザー）

文献

- 1) Ishida T, et al : Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients : a 3-year prospective study in Japan. *Chest* 114 : 1588-1593, 1998.
- 2) 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* 10 : 359-363, 2004.
- 3) Ishida T, et al : Clinical characteristics of nursing and healthcare-associated pneumonia : a Japanese variant of healthcare-associated pneumonia. *Intern Med* 51 : 2537-2544, 2012.
- 4) 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* 171 : 388-416, 2005.
- 5) Umeki K, et al : Clinical features of healthcare-associated pneumonia (HCAP) in a Japanese community hospital : comparisons among nursing home-acquired pneumonia (NHAP), HCAP other than NHAP, and community-acquired pneumonia. *Respirology* 16 : 856-861, 2011.
- 6) 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン作成委員会編：医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン。東京，2011。
- 7) Komiya K, et al : Impact of aspiration pneumonia in patients with community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia : A multicenter retrospective cohort study. *Respirology* 18 : 514-521, 2013.
- 8) Yamasaki K, et al : Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. *PLoS One* 8 : e63103, 2013.
- 9) JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会：JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン—呼吸器感染症一。日化療会誌 62 : 1-109, 2014.
- 10) Shindo Y, et al : Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 188 : 985-995, 2013.