

肺炎診療の実際

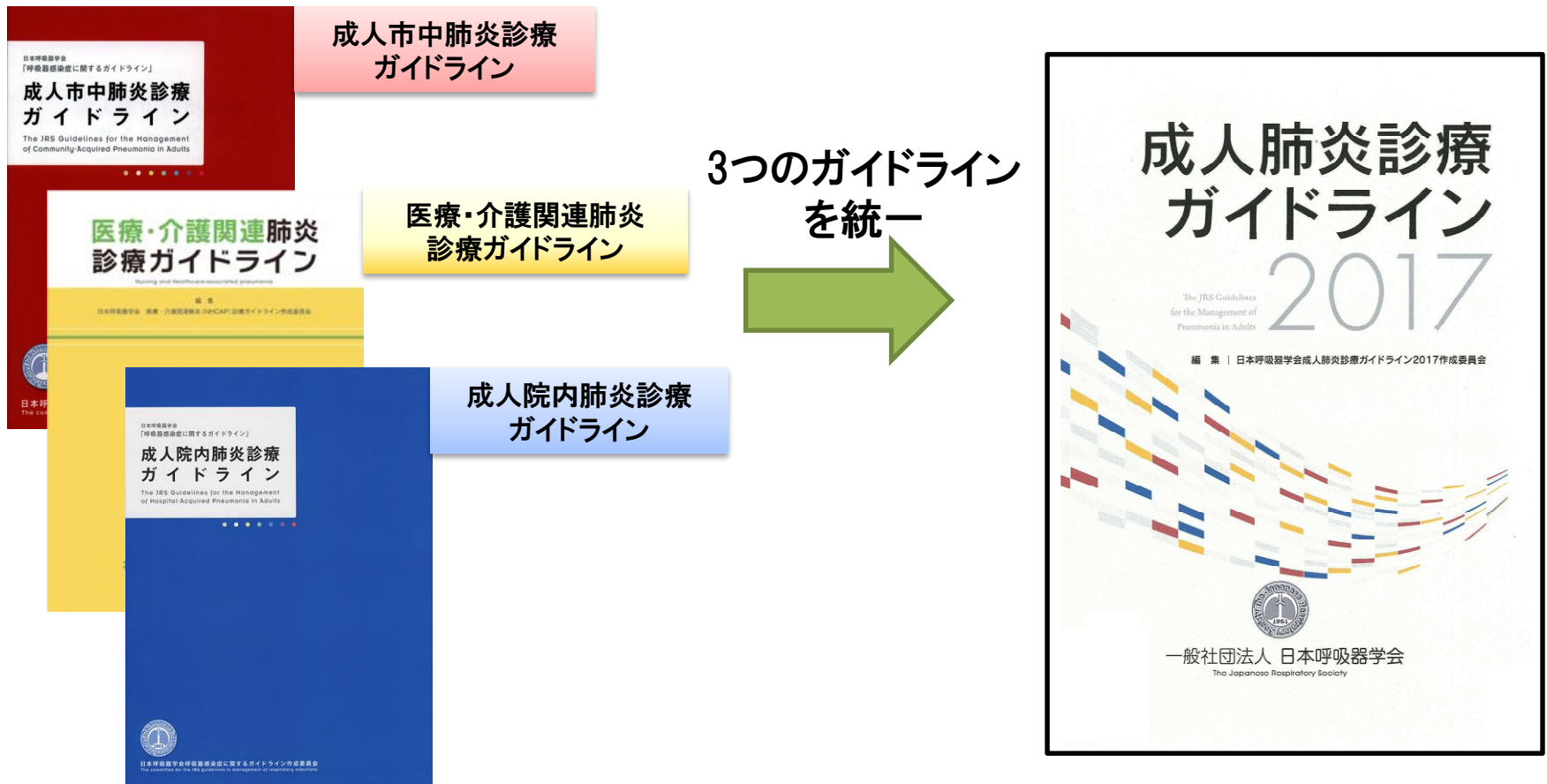
財団法人 大原記念倉敷中央医療機構

倉敷中央病院呼吸器内科

石田 直

成人肺炎診療ガイドライン2017

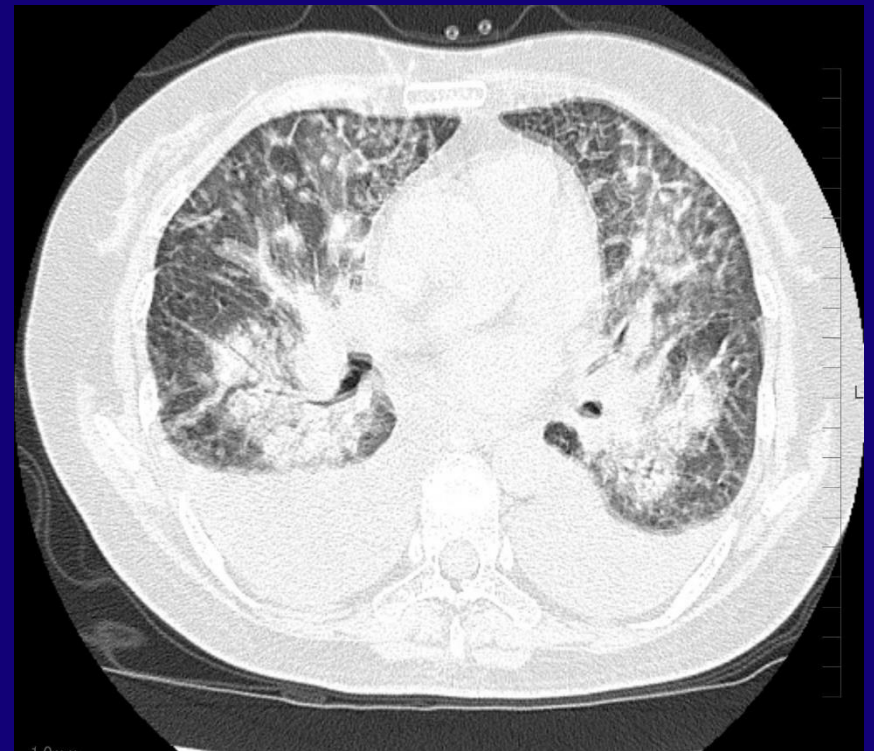
3つに細分化したガイドラインを
「成人肺炎診療ガイドライン2017」として統一した



肺野のその陰影

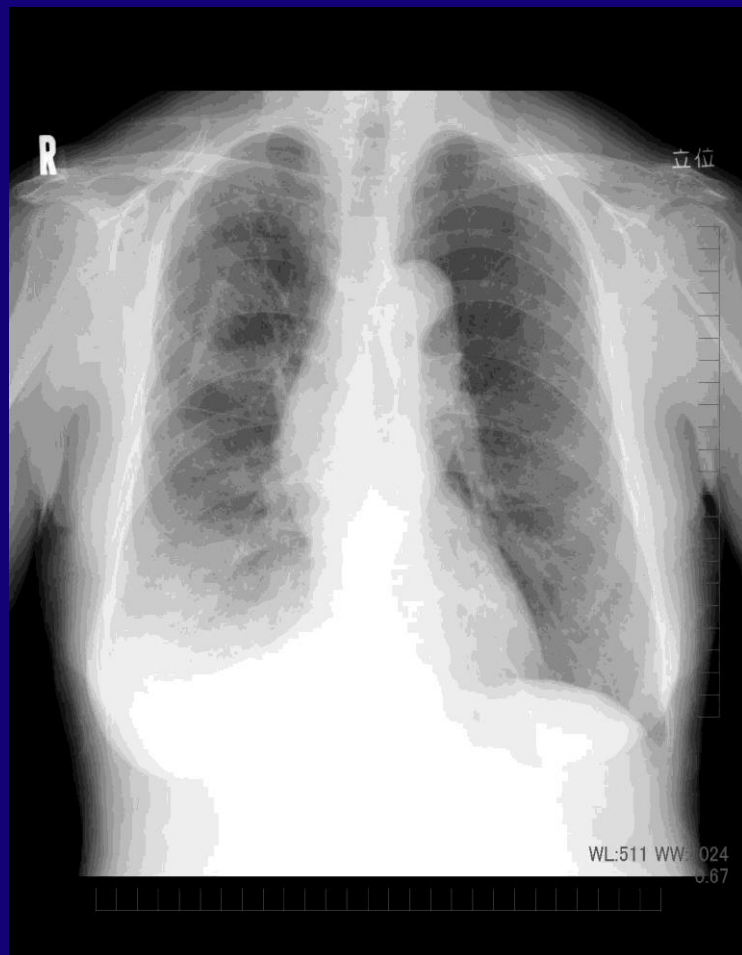
本当に「肺炎」ですか？

うっ血性心不全



Mucinous invasive adenocarcinoma

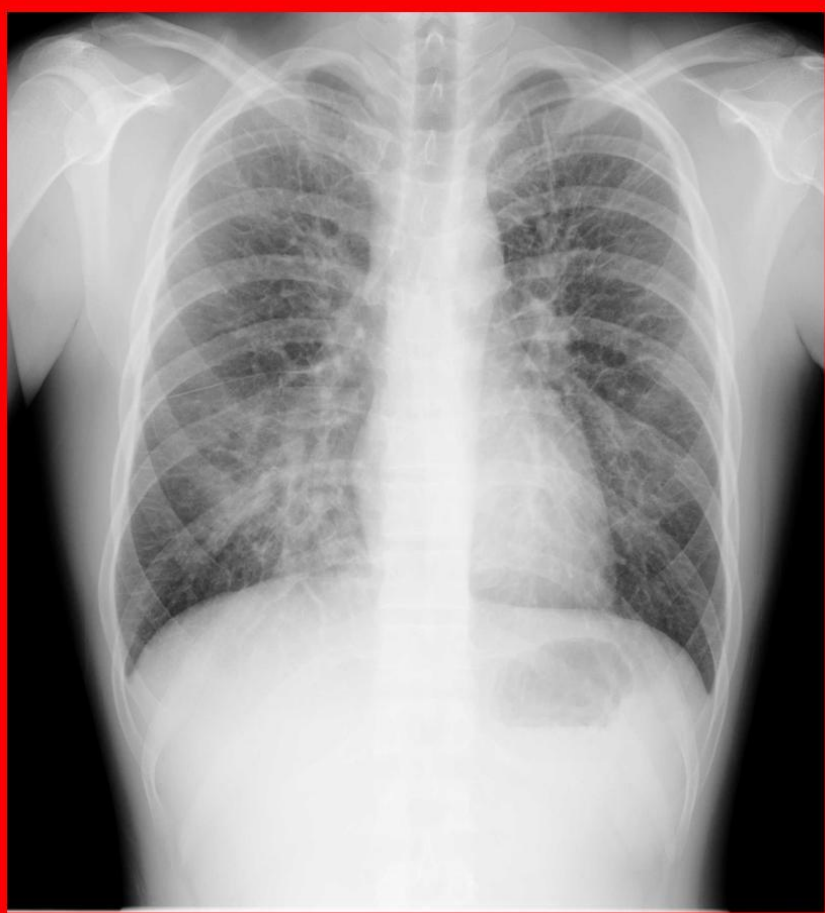
~~氣管支肺胞上皮癌~~



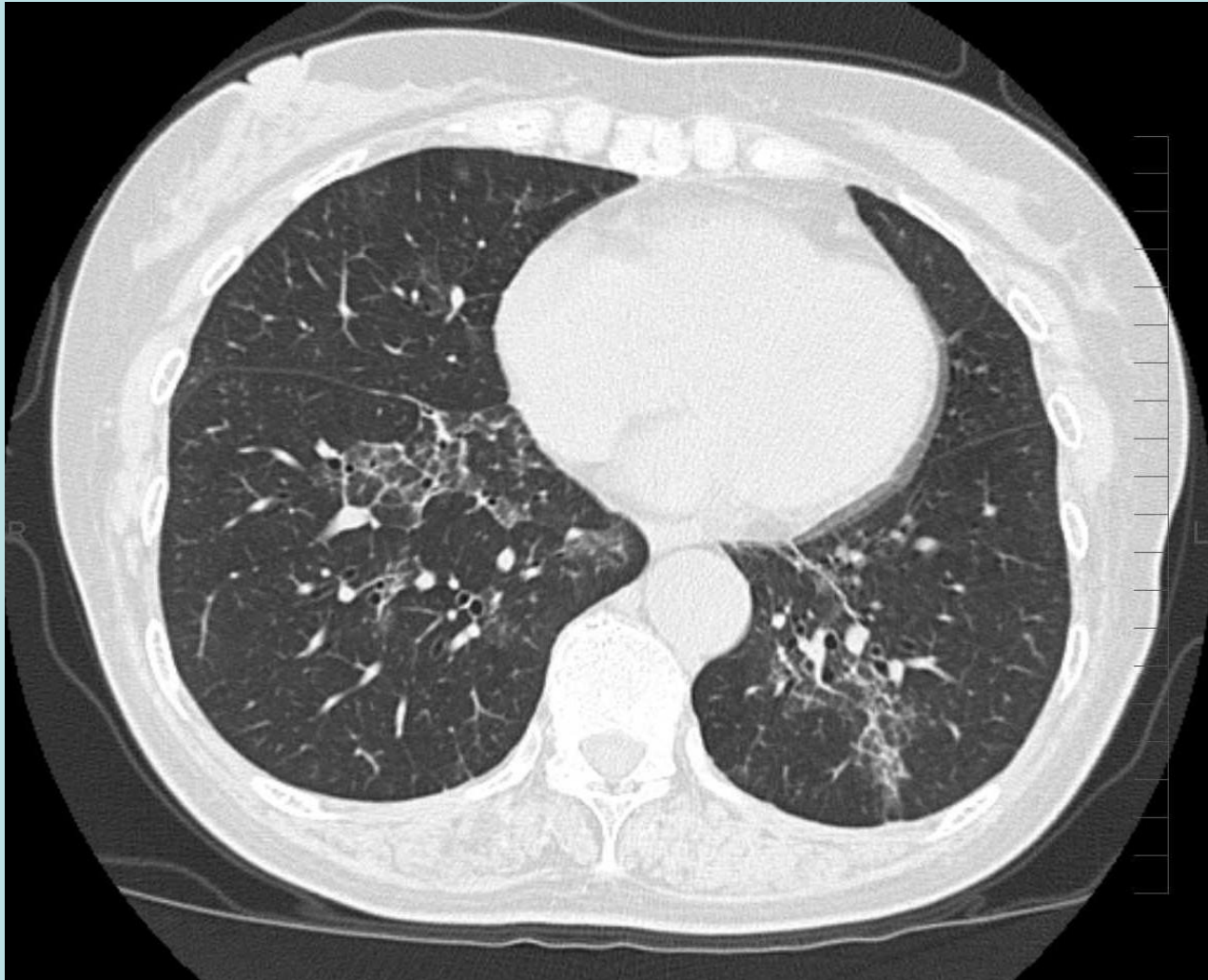
抗癌剤(アムルビシン)による薬剤性肺炎



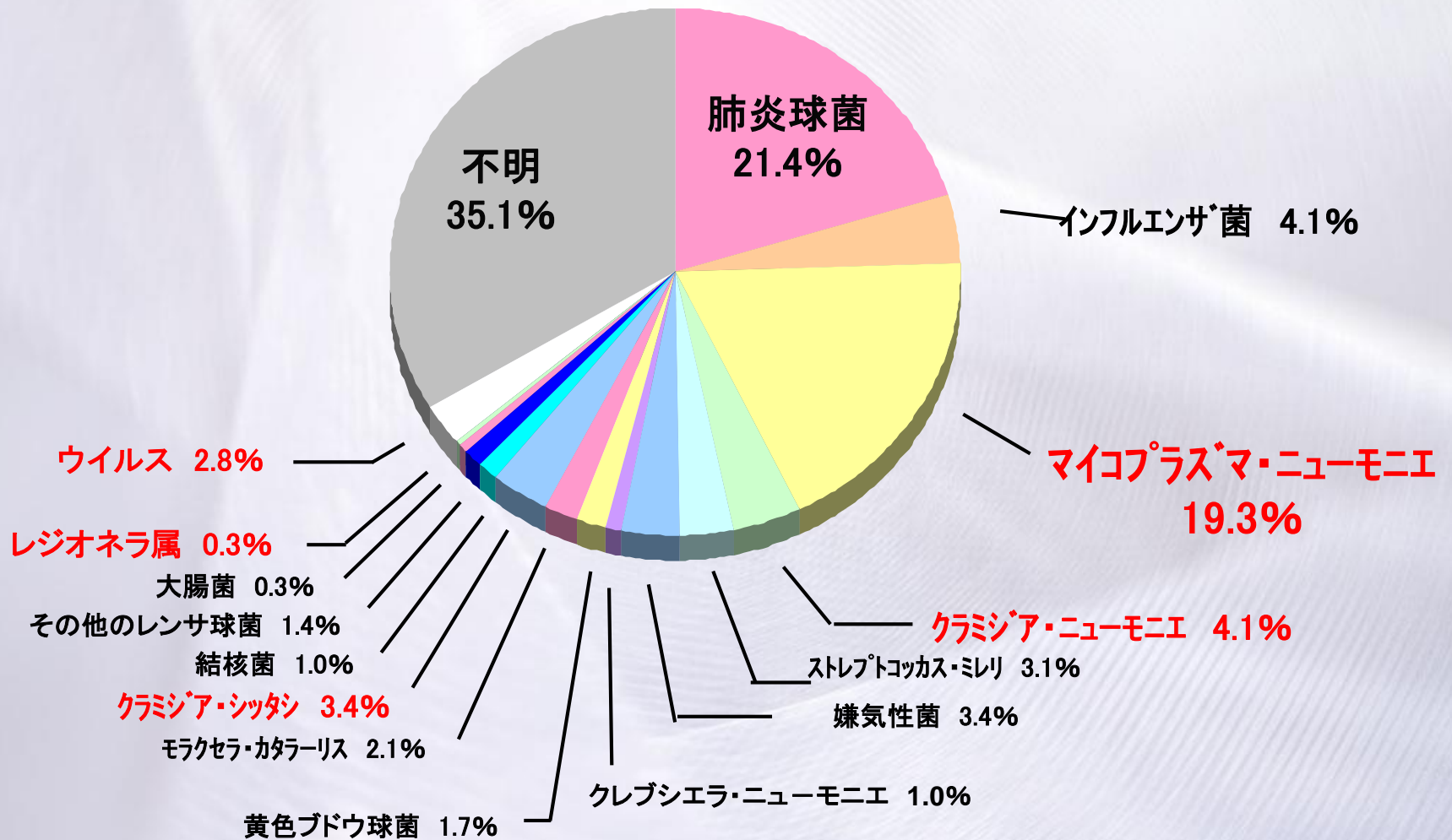
喫煙後に発症した急性好酸球性肺炎



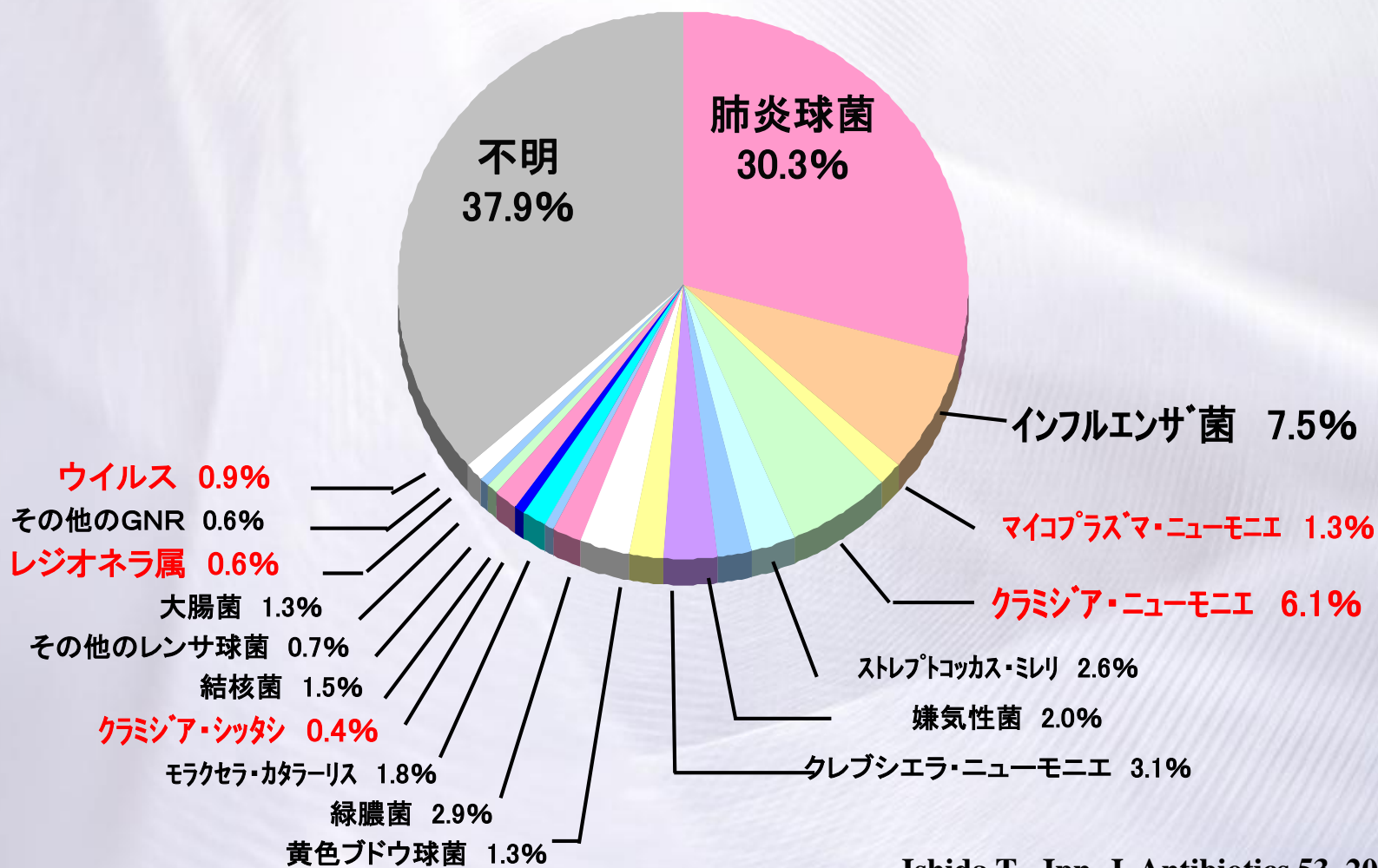
肺胞蛋白症



倉敷中央病院における60歳未満の 市中肺炎入院患者290例の原因菌



倉敷中央病院における65歳以上の 市中肺炎544例の起炎菌



呼吸器感染症の原因微生物検査法

- 血液培養
- 喀痰塗抹検査(グラム染色その他)
- 喀痰培養
- 咽頭拭い液培養
- 気管支鏡下検体検査: 塗抹および培養
気管内採痰、気管支洗浄液、気管支肺胞洗浄(BAL)、経気管支肺生検、Protected specimen brush (PSB)
- 経気管支的針吸引法(TTA): 塗抹および培養
- 経皮的肺針吸引法(TNA): 塗抹および培養
- 開胸肺生検: 塗抹および培養
- 蛍光抗体法: 各種検体
- 抗原検査
鼻腔拭い液、鼻腔洗浄液、咽頭拭い液、扁桃拭い液などを検体とする
インフルエンザウイルス、アデノウイルス、RSウイルス、A群溶連菌など
- 血清中抗原検査
真菌、サイトメガロウイルス
- 尿中抗原検出法
レジオネラ属、肺炎球菌
- 遺伝子検査
DNAプローブ法, PCR法
- 血清中抗体検査
各種ウイルス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミジア属、レジオネラ属、コクシエラ・バーネティ、百日咳菌、各種真菌など



POCT(Points of Care Testing)

- 「POCTとは、被検者の傍らで行われる検査、あるいは被検者自らが行う検査であり、検査時間の短縮および、その場での検査(被検者に見える検査)という利点を有する検査である。そして、迅速かつ適切な診療・看護、疾病の予防、健康管理など医療の質、QOL(Quality of life)および満足度の向上に資するための検査である」

(日本臨床検査自動化学会POCTガイドラインの定義)

肺炎球菌尿中抗原検出法の成績

報告者	症例数	Gold standard	sensitivity	specificity	文献, 年
Dominguez	138	Blood culture PSCA*	80.4%	97.2%	Chest 2001
Murdoch	肺炎 420 Control 169	Blood culture Sputum culture	59.5%	100%	J Clin Microbiol 2001
Farina	104	Blood culture Sputum culture	77.7%	98.8%	Microbiologica 2002
Marcos	398	Blood culture Sputum, TTA, BAL, PE**	86.7%	82.0%	Eur Respir J 2003
Gutierrez	452	Blood culture Sputum culture, PE	70.4%	89.7%	Clin Infect Dis 2003
Smith	107	Blood culture	82.0%	-	J Clin Microbiol 2003
Ishida	349	Blood culture Sputum, TNA, PE	75.9%	94.0%	J Infect Chemother 2004

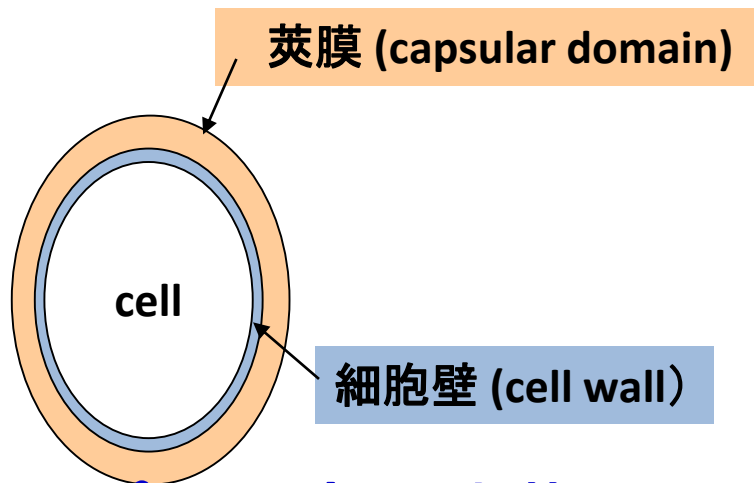
*Polysaccharide capsular antigen in urine samples

**Pleural effusion culture

ラピラン肺炎球菌・BinaxNow肺炎球菌が検出する抗原

BinaxNow肺炎球菌

- 抗肺炎球菌莢膜ポリクローナルウサギ抗体
- 肺炎球菌莢膜血清型(90種類以上存在)

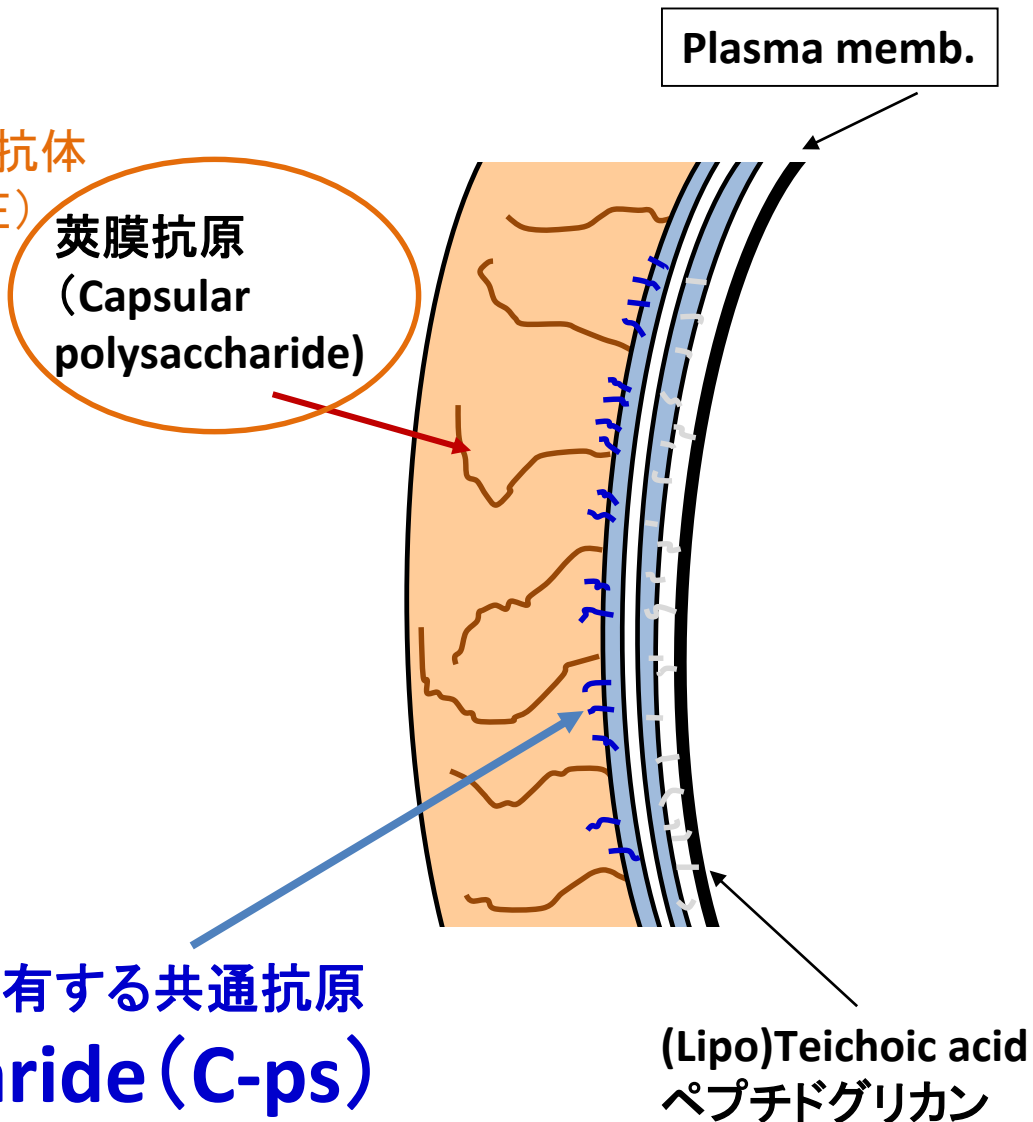


ラピラン肺炎球菌

- 抗肺炎球菌C-psポリクローナル抗体

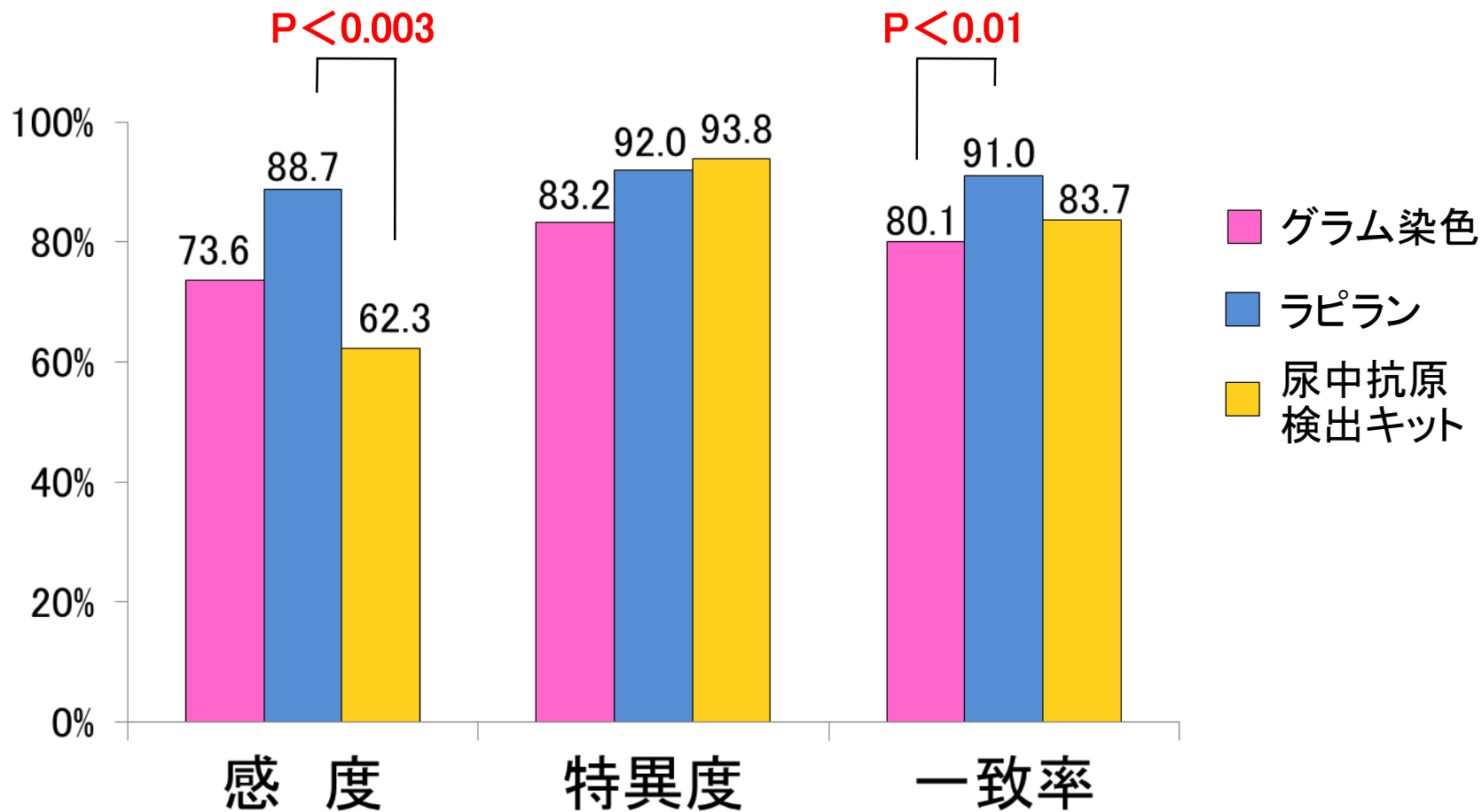
すべての肺炎球菌において同一構造を有する共通抗原

細胞壁抗原 C-polysaccharide (C-ps)

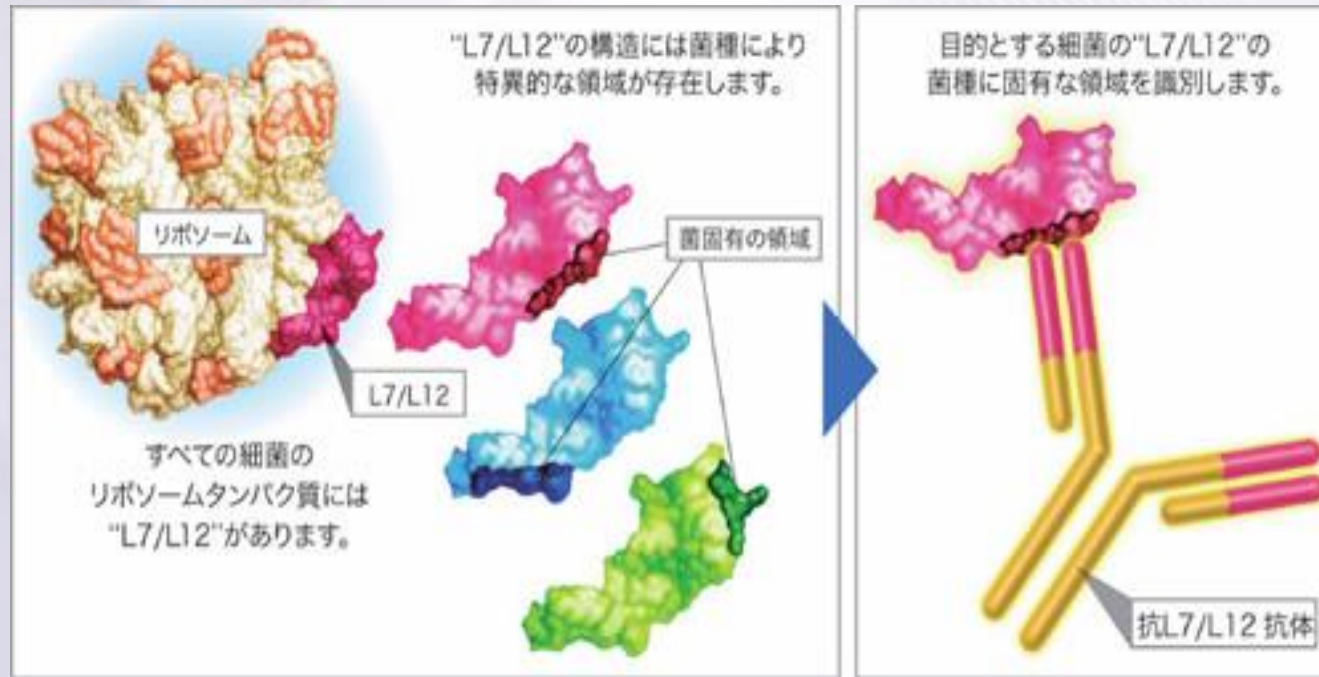


迅速検査法の感度・特異度など (喀痰培養を基準として)

対象: 成人市中肺炎166例 (うち喀痰培養法による肺炎球菌陽性例: 53例)



リボソームタンパク質“L7/L12”



L7/L12は、リボソームを構成しているタンパク質の一種で、L7/L12は、(タンパク質の合成を延長させる因子(延長因子: Elongation Factor)と関係しており、)全ての細菌のリボソームに存在。

L7/L12の構造には菌種により特異的な領域が存在し、その菌固有の領域を識別するモノクローナル抗体を用いることで、目的とする細菌のL7/L12の菌種に固有な領域を識別

プロテオーム解析を利用した 細菌同定

- **マトリックス支援レーザー脱離イオン化**

Matrix-assisted laser desorption/ionization: **MALDI**

- **飛行時間質量分析**

Time-of-flight: **TOF**

MALDI-TOF MS(マススペクトロメトリー)

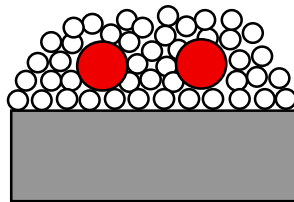
MALDIの基本原理

MALDI

Matrix Assisted Laser Desorption / Ionization

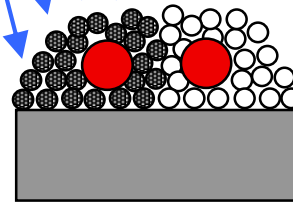
マトリックス支援レーザー脱離イオン化

MatrixとSampleの
混合結晶

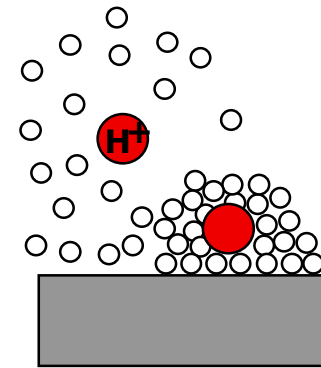


LASERによる
Matrixの励起

LASER



脱離および
イオン化(プロトン化)

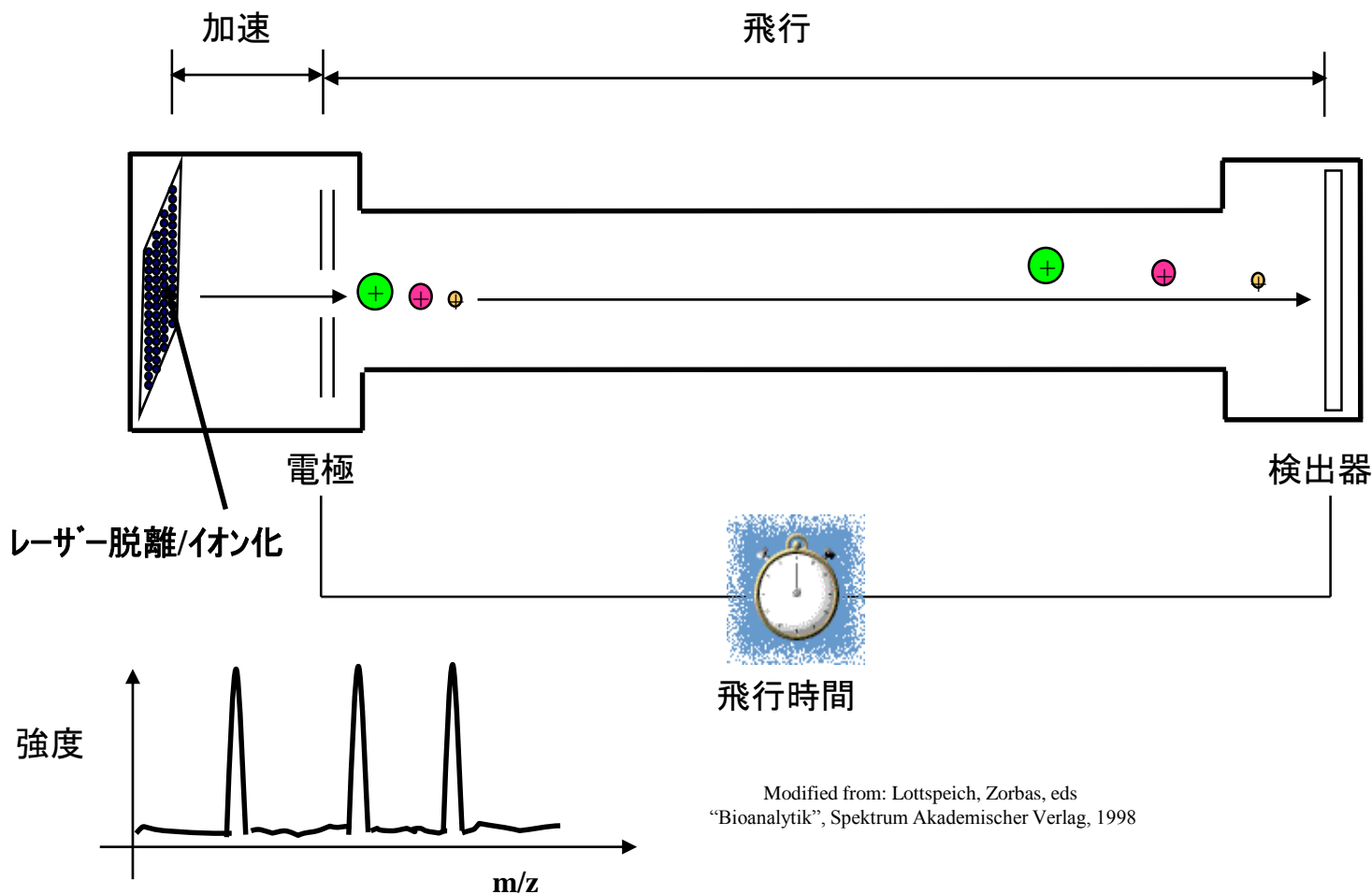


ソフトなイオン化
多価イオンを生成しづらい

全ての質量分析計は試料をイオン化するイオン化部とイオンを分離する質量分析部からなる。
MALDIはタンパク質のイオン化に適したイオン化法の一つ。

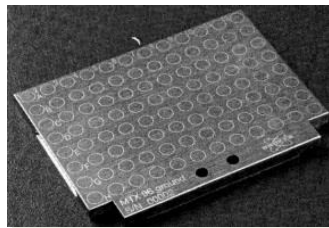
MALDI-TOF 質量分析計 原理

同じ加速度を与えられた(タンパク質)分子は質量の小さいものから早く検出器に到達。
その飛行時間を測定し質量に換算して求めるのがTOF(Time Of Flight)型質量分析計。



質量分析法 (MALDI-TOF MS) の方法と原理

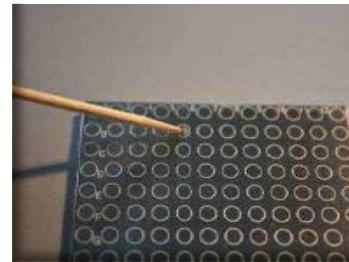
1コロニーあれば約10分で菌名確定



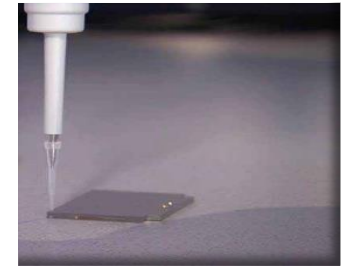
ターゲットプレート96



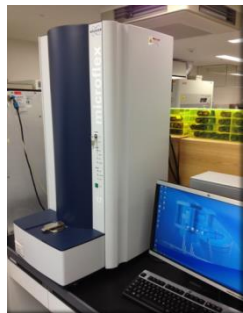
培地上のコロニー



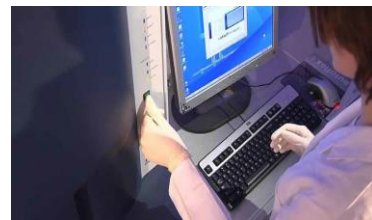
ターゲットプレートへ
薄く塗布し乾燥



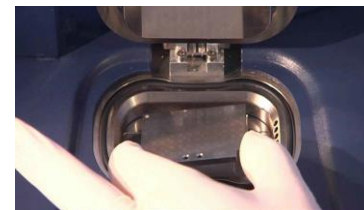
マトリックス溶液1 μ lを
添加し乾燥



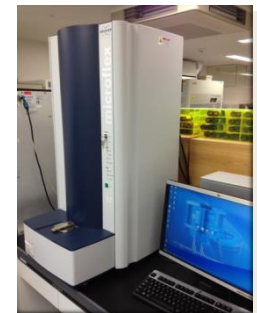
MALDI Biotyper



測定開始



ターゲットプレートを装填



MALDI Biotyper

マトリックスと試料の混合結晶にレーザーを照射すると被検菌株のタンパク質はイオン化され、検出器へ向けて飛行する。飛行時間と強度を測定することでスペクトルを算出し、データベースとのパターンマッチングによる同定を行う。

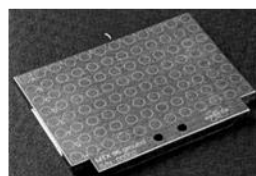
MALDI バイオタイパー ワークフロー:



未知の微生物



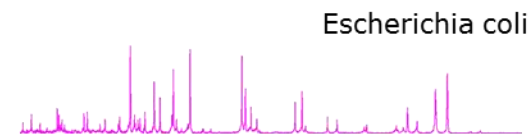
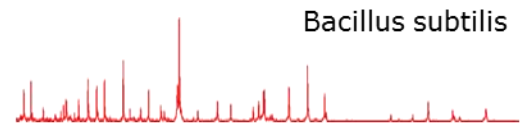
コロニーの選択



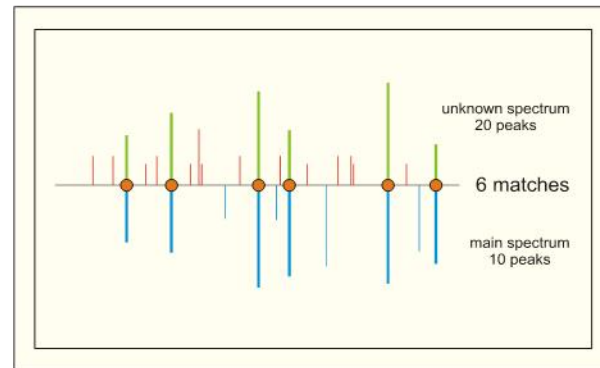
MALDIターゲットプレートへの調製



MALDI-TOF MSによるスペクトルの取得



同定



Match	Matched Pattern	Score Value	NCBI Identifier
1	Acidiphilium acidophilum B349_UFL	2.527	76588
2	Pseudomonas kandelii DSM 6252T HAM	0.920	86185
3	Nocardia sp. MB_9090_05 THL	0.499	1817
4	Enterococcus cloacae (PX) 22086116 I_MLD	0.407	550
5	Pseudomonas jesseni CIP 105274 HAM	0.383	77298
6	Escherichia coli ATCC 25922 THL	0.383	562
7	Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae 9295_1 CHB	0.334	72407
8	Pseudomonas abietaniphila CIP 106708 HAM	0.331	89065
9	Pseudomonas savastanoi ssp savastanoi LMG 5011 HAM	0.304	25438
10	Pseudomonas rhodesiae DSM 14020T HAM	0.293	76760

Analyte Name: A1
 Analyte Description: measured at A1
 Analyte ID: XY00001-1
 Analyte Creation Date/Time: 2007-02-23 13:17:56.484

スペクトルのパターンマッチングにより同定

従来の細菌検査の流れ

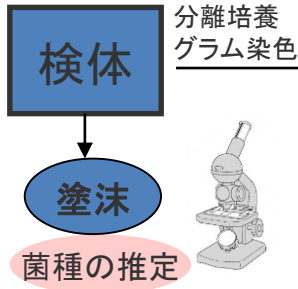
当日

1日後

2日後

3日後

生物学的同定法



臨床からの情報がないと分離不可能な菌種(特殊培地)

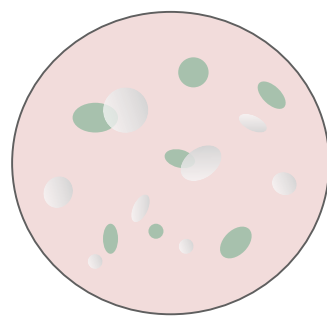
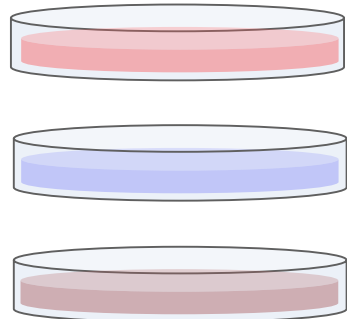
- ・ *Lesionella spp.*
- ・ *M. pneumoniae*
- ・ *Y. pseudotuberculosis*
- ・ *Bordetella pertussis*
- ・ 抗酸菌



・ 同定感受性検査
・ 血液・髄液・カテ先・胸水
⇒ 迅速検査 ⇒ 菌種の推定
⇒ 速報



・ 薬剤感受性
・ 一次同定



菌種の推定

- ・ コロニーの色
- ・ コロニーの形
- ・ 培地の変色
- ・ 臭い



増菌

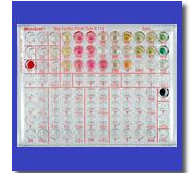
GPC
菌種確定

- ・ コアグラーゼ
- ・ マニット食塩培地

培養

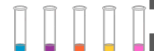
GPC・GNR
ブレイクポイントMIC
確定

- ・ Mega Oakへは菌種が確定してからup



GNR
一次同定

- ・ 腸内細菌か非発酵菌か
- ・ 菌名までは確定できない



GNR
二次同定

- ・ 菌名の確定
- ・ 不明時は三次同定へ

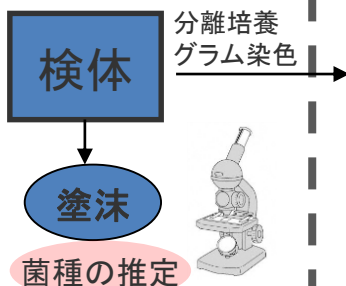
菌名確定

質量分析導入後の細菌検査の流れ

当日

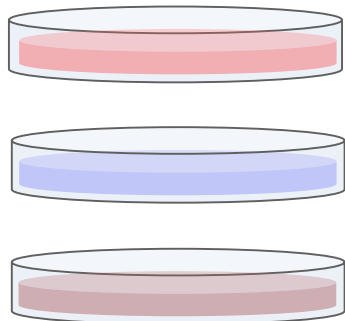
1日後

2日後



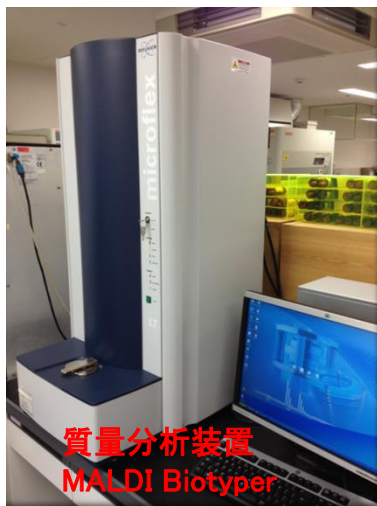
臨床からの情報がないと分離不可能な菌種（特殊培地）

- *Lesionella* spp.
- *M. pneumoniae*
- *Y. pseudotuberculosis*
- *Bordetella pertussis*
- 抗酸菌



質量分析同定法

- 菌名決定の迅速性
1コロニーあれば10分程度で菌名確定



- 血液・髄液・カテ先・胸水からの発育菌
⇒ 質量分析 ⇒ 菌名確定 ⇒ 速報

- 薬剤感受性検査
1コロニーで薬剤感受性試験が可能なマイクロスキャンMICパネルを使用



菌名同定検査の迅速化は進むが、薬剤感受性試験は時間的には依然と変わらない

MIC確定

• Mega Oakへup

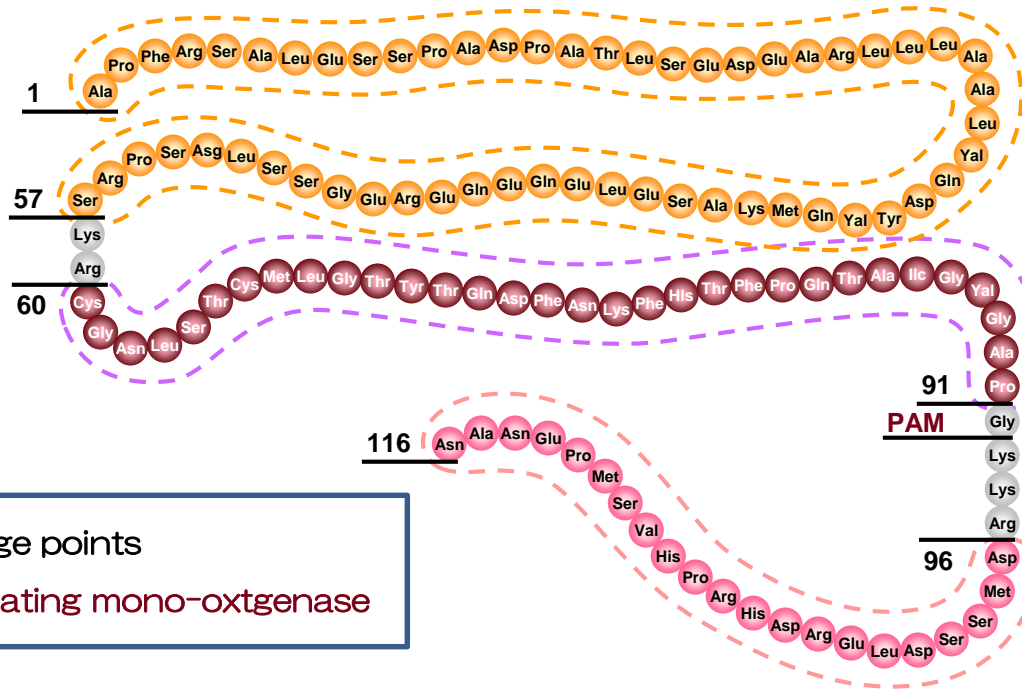
CRP値を肺炎のマーカーとすることの問題点

- CRPは感染以外の要素で上昇する
- 高齢者や肝機能低下患者ではあまり上昇しない
- 入院時にはCRP低値であっても翌日に急上昇することはしばしばみられる
- CRP値は治療効果の判定には有用
- CRP値陰性まで抗菌薬投与する意味なし

プロカルシトニン (PCT)

N末端領域
N=ProCT

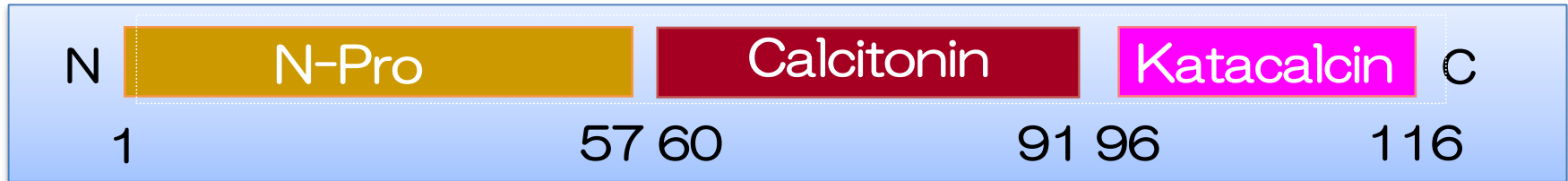
カルシトニン
Calcitonin



カタカルシン
Katacalcin

- =Peptidase cleavage points

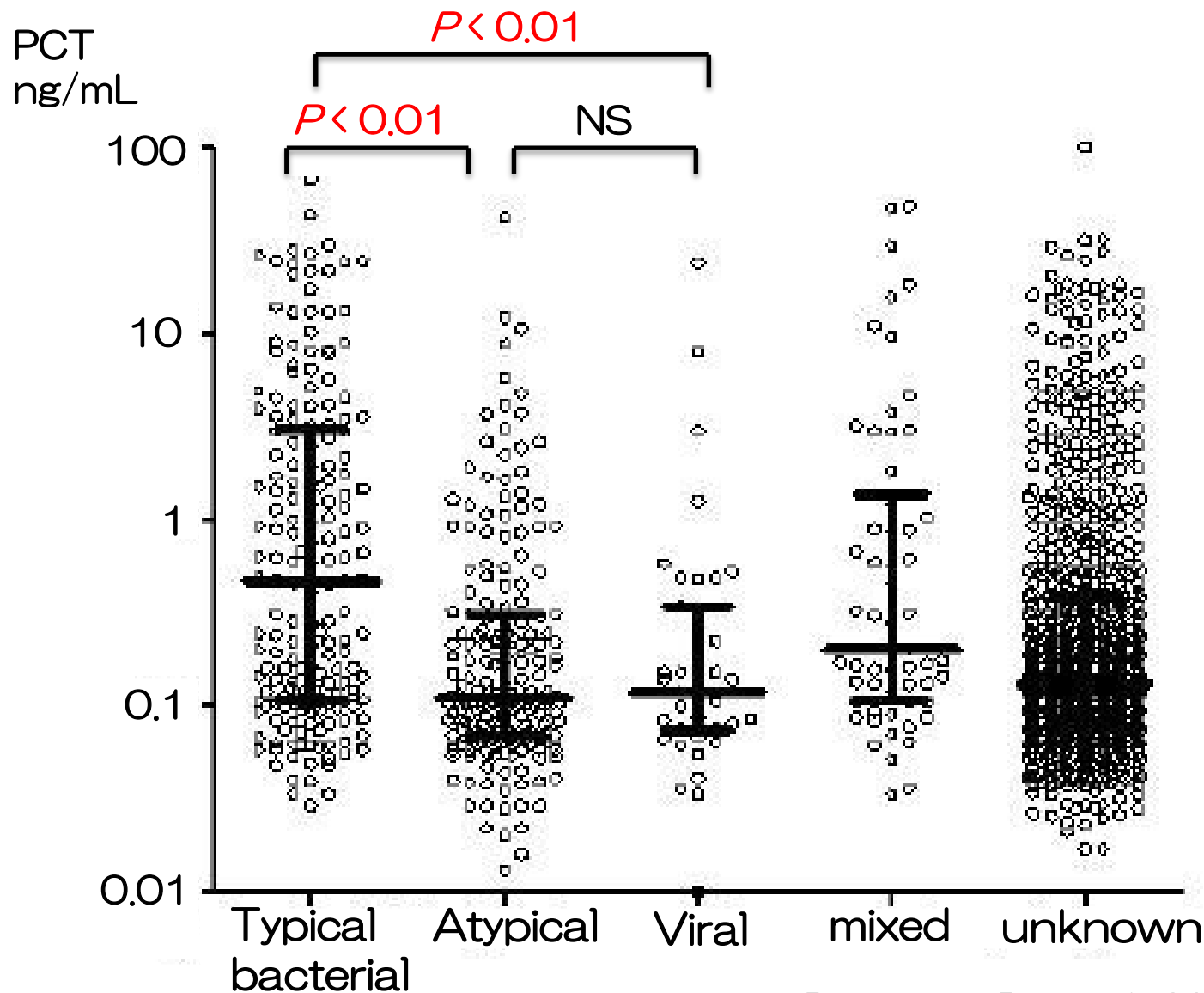
PAM= Peptidy l-amidating mono-oxxygenase



- PCTはアミノ酸116個よりなる分子量13kDaのペプチド
- PCTはカルシウム代謝関連ホルモンのひとつのカルシトニンの前駆物質として甲状腺のC細胞で生成され、正常な代謝状態ではカルシトニン、カタカルシン、N末端領域に分解され、血中には放出されない
- 健常者の血清中ではほとんど検出されない (<0.1 ng/mL)

—Clin Lab 2002; 48: 263-270.—

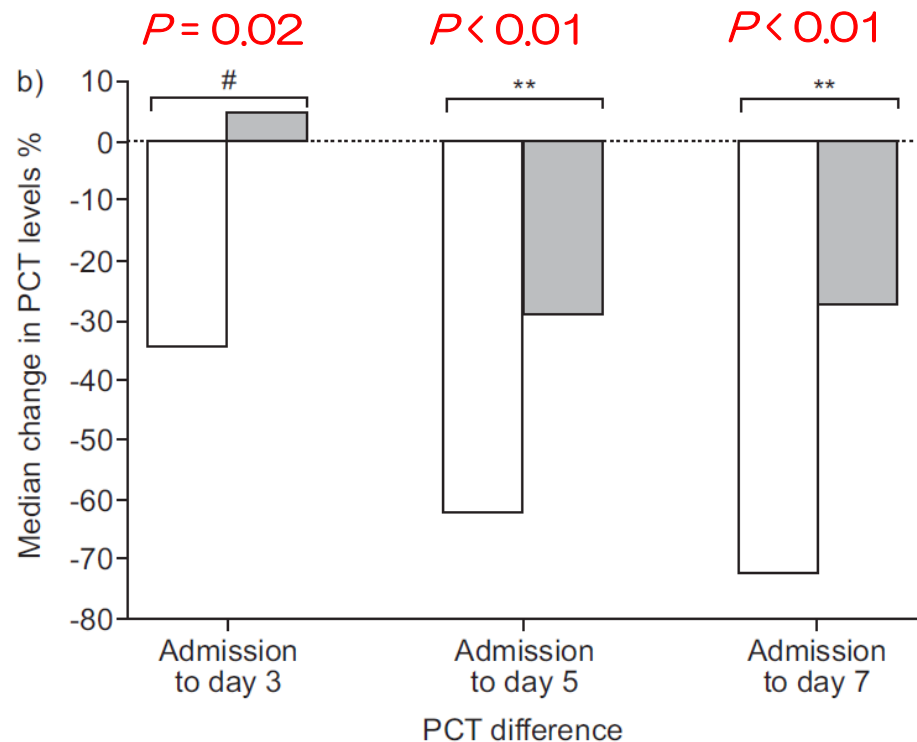
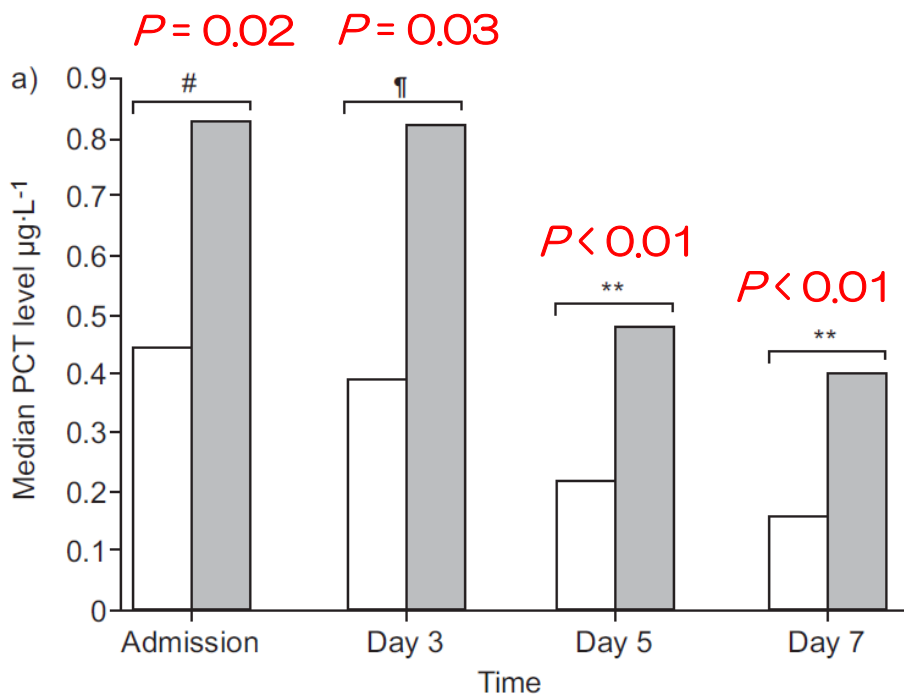
肺炎起炎菌別のPCT



—Respiratory Research 2009; 10: 65.—

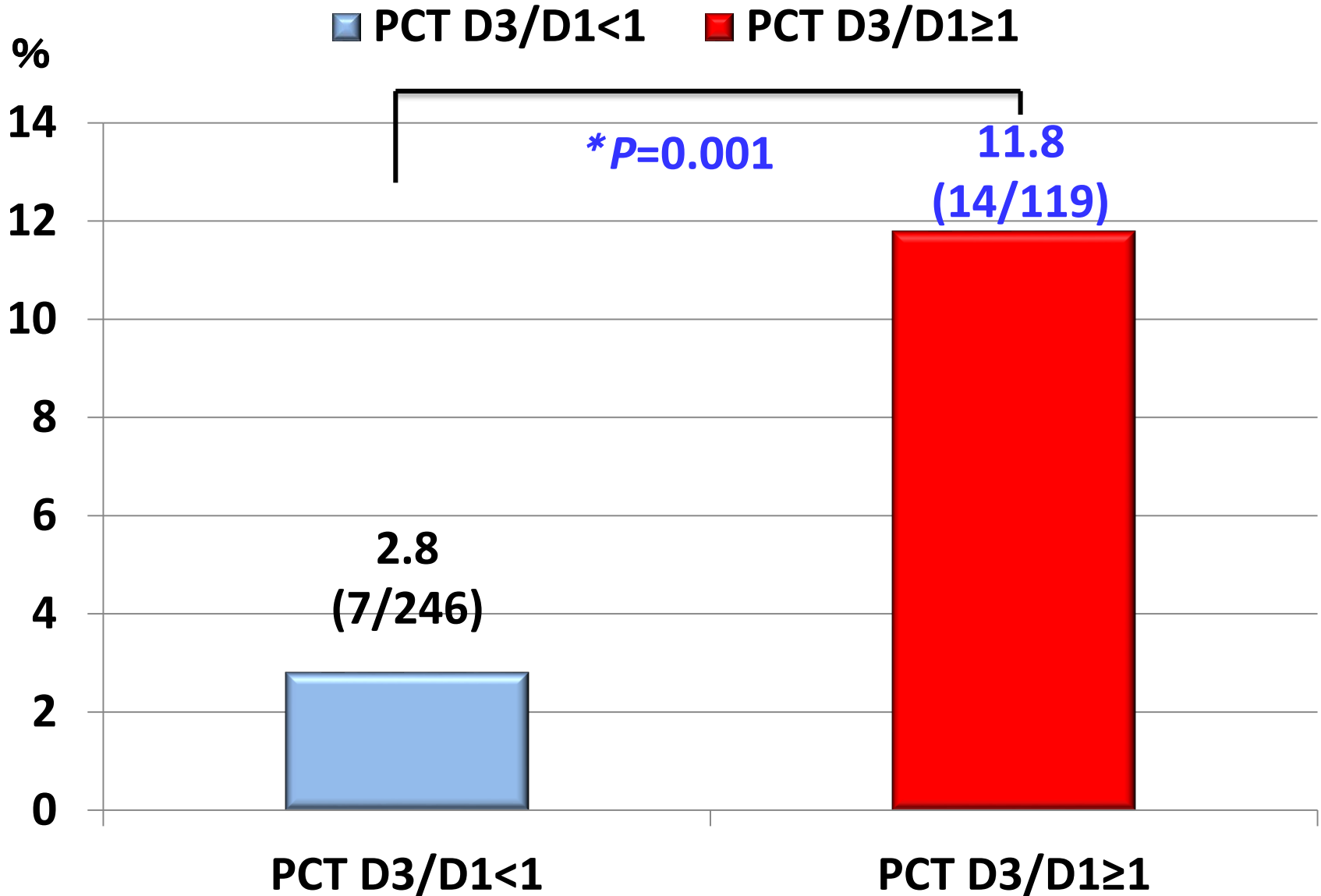
PCT経時的測定と予後

生存群
 死亡群

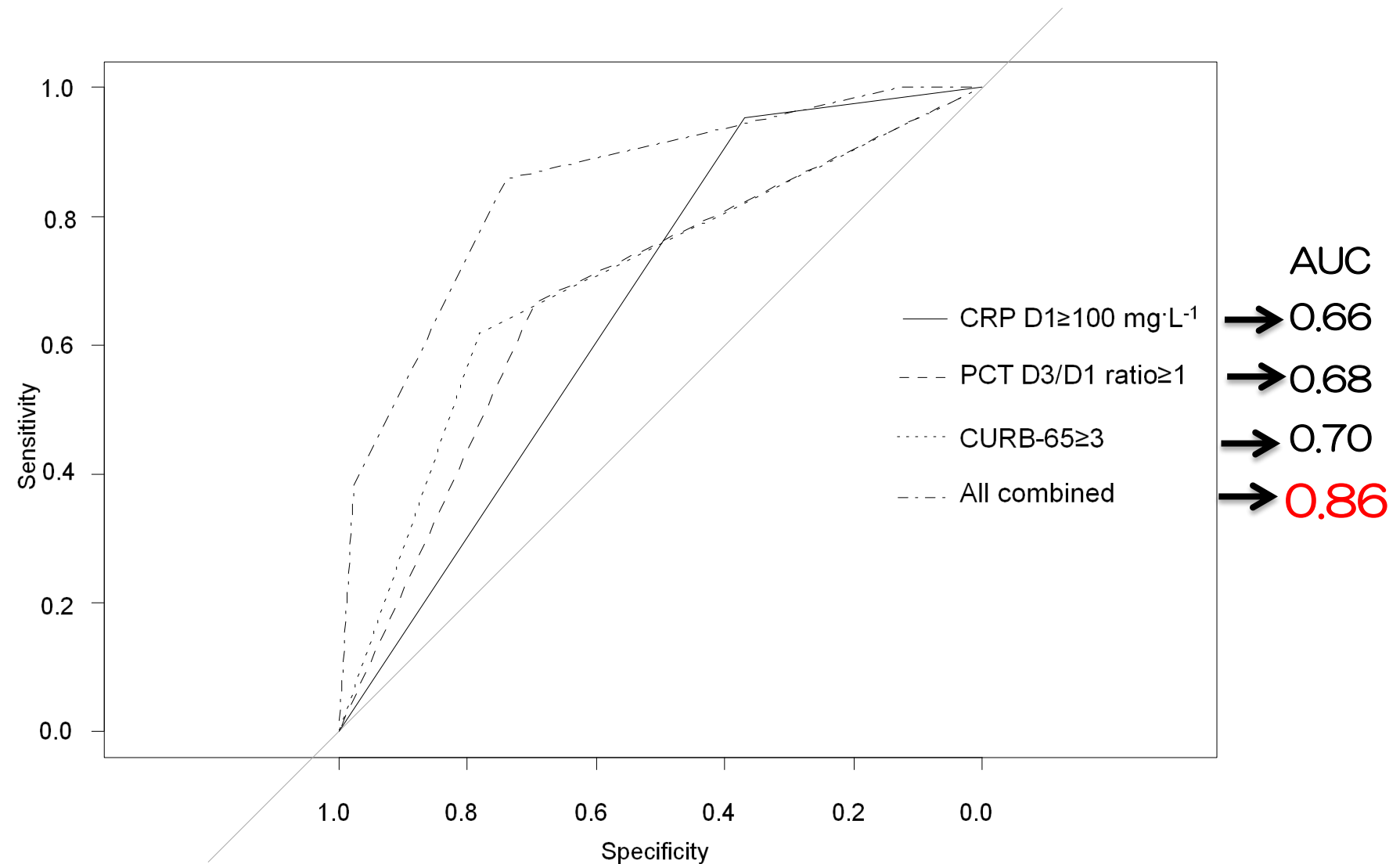


—Eur Respir J 2011; 37: 384-392.—

PCT経時的測定と30日死亡率



予後予測に対するROC曲線



Ito A, Ishida T, et al. *Respirology*, 2016 doi:10.1111/resp.12846

市中肺炎 (CAP)

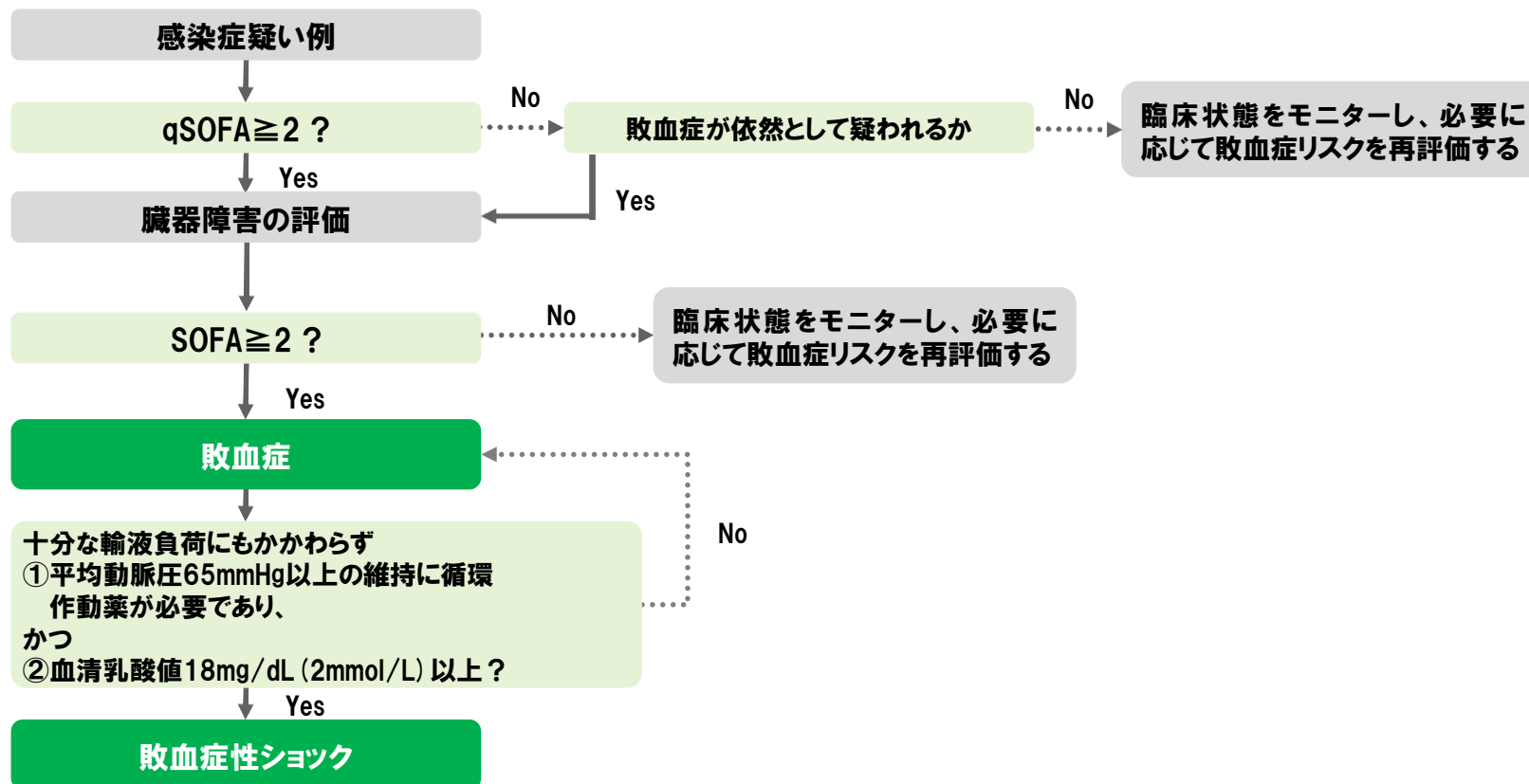
CAPの診断 重症度の評価①

肺炎と診断された症例は、①敗血症の有無と②重症度の評価をする必要がある。

敗血症の定義 「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」

①敗血症の有無

◆ 敗血症および敗血症性ショックの診断のフローチャート¹⁾



CAPの診断 重症度の評価②

①敗血症の有無

◆ qSOFAスコア

-
- 1) 呼吸数22回/分以上
 - 2) 意識変容*
 - 3) 収縮期血圧100mmHg以下
-

*: 厳密にはGlasgow Coma Scale (GCS) <15を指す。

◆ SOFAスコア

	0点	1点	2点	3点	4点
呼吸器 PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 +呼吸補助	<100 +呼吸補助
凝固能 血小板数 (×10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
肝臓 ビリルビン (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
循環器	MAP≥ 70mmHg	MAP< 70mmHg	DOA<5 or DOB	DOA 5.1-15 or Ad≤0.1 or NOA≤0.1	DOA>15 or Ad>0.1 or NOA>0.1
中枢神経 Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
腎 クレアチニン (mg/dL) 尿量 (mL/日)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200

DOA: ドパミン、DOB: ドブタミン、Ad: アドレナリン、NOA: ノルアドレナリン

CAPの診断 重症度の評価③

②重症度の評価

◆ A-DROPシステム

- A (Age) : 男性70歳以上、女性75歳以上
- D (Dehydration) : BUN 21mg/dL以上または脱水あり
- R (Respiration) : SpO₂ 90%以下 (PaO₂ 60torr以下)
- O (Orientation) : 意識変容あり
- P (Blood Pressure) : 血圧 (収縮期) 90mmHg以下
-

軽症 : 上記5つの項目のいずれも満たさないもの。

中等度 : 上記項目の1つまたは2つを有するもの。

重症 : 上記項目の3つを有するもの。

超重症 : 上記項目の4つまたは5つを有するもの。

ただし、ショックがあれば1項目のみでも超重症とする。

CAPの診断 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別

◆ 市中肺炎における細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別項目

- 1) 年齢60歳未満
- 2) 基礎疾患がない、あるいは軽微
- 3) 頑固な咳がある
- 4) 胸部聴診上所見が乏しい
- 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) 末梢血白血球数が10,000/ μ L未満である

肺炎マイコプラズマおよびクラミジア属で検討されたもの。

鑑別	6項目中 4項目以上 非定型肺炎疑い 3項目以下 細菌性肺炎疑い	1~5の5項目中 3項目以上 非定型肺炎疑い 2項目以下 細菌性肺炎疑い
	非定型肺炎の 感度78% 特異度93%	非定型肺炎の 感度84% 特異度87%

Sensitivity & Specificity of JRS guideline criteria

Patients under 60
y.o. n=46

Patients over 60
y.o. n=241

**Sensitivity =
66.6%**

**Specificity =
91.2%**

**Sensitivity =
6.7%**

**Specificity =
99.6%**

CAPの治療 エンピリック治療①

エンピリック治療は培養結果が出るまでの初期数日間の治療、標的治療は分離菌に対応した治療、という意味合いで用いられる。しかし、実臨床では培養検査で原因菌が判明しない場合が多い。

◆ 軽症～中等症のCAPのエンピリック治療で考慮するポイント

- 1) 肺炎球菌を考慮した抗菌薬を選択する
- 2) 非定型肺炎 (レジオネラ肺炎は除く) は軽症例が多いため、外来または短期入院症例が多い
- 3) 非定型肺炎では β -ラクタム系薬単剤は選択しない (スライド67、CQ7参照)
- 4) 抗菌薬の選択に際しては非定型病原体をカバーする抗菌薬治療を提案する (スライド67、CQ7参照)
- 5) 細菌性肺炎が疑われる場合には β -ラクタム系薬単独投与を考慮する (スライド67、CQ7参照)
- 6) レスピラトリーキノロンが最適であるが、使用に際しては結核の有無を考慮する
- 7) β -ラクタム系薬とマクロライド系薬の併用は重症例を除き有効性は証明されていない (スライド67、CQ7参照)
- 8) マクロライド耐性肺炎マイコプラズマやマクロライド耐性肺炎球菌に対してもマクロライド系抗菌薬の有効性が示されている
- 9) ニューキノロン耐性肺炎球菌、ニューキノロン耐性インフルエンザ菌は増加していない

Clinical Question

CQ.7 CAPのエンピリック治療において、非定型病原体をカバーした抗菌薬の使用は推奨されるか。

CQ.7 推奨 CAPのエンピリック治療において、非定型病原体をカバーする抗菌薬治療を弱く推奨する。ただし、細菌性肺炎が疑われる場合には β -ラクタム系薬単独投与を考慮する。

推奨の強さ 実施することを弱く推奨する

CQ.8 CAPのエンピリック治療において、 β -ラクタム系薬にマクロライド系薬を併用することは推奨されるか。

CQ.8 推奨 CAPに対するエンピリック治療として、 β -ラクタム系薬にマクロライド系薬を併用しないことを弱く推奨する。ただし、重症例においては β -ラクタム系薬単剤治療よりも β -ラクタム系薬＋マクロライド系薬併用療法を行うことを弱く推奨する。

推奨の強さ 実施しないことを弱く推奨する。ただし、重症例においては実施することを弱く推奨する

非定型病原体をカバーする抗菌薬療法の生存率に及ぼす影響 多施設・レトロスペクティブ研究

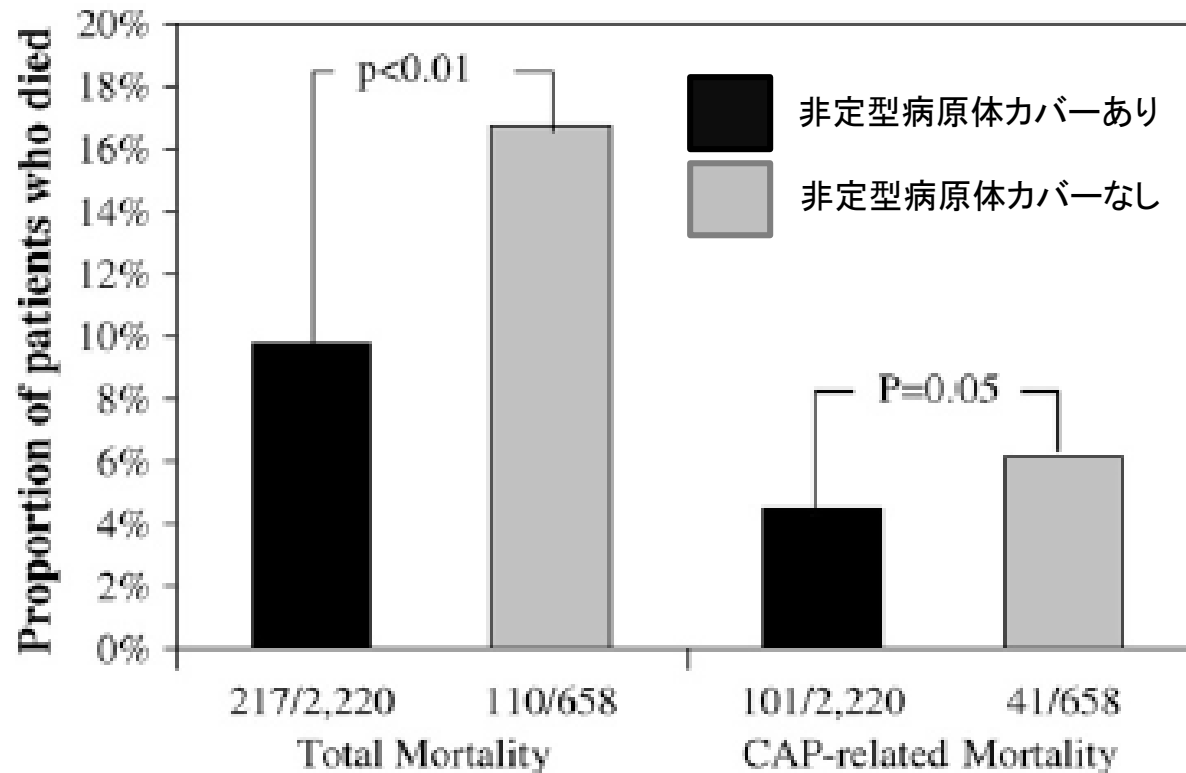
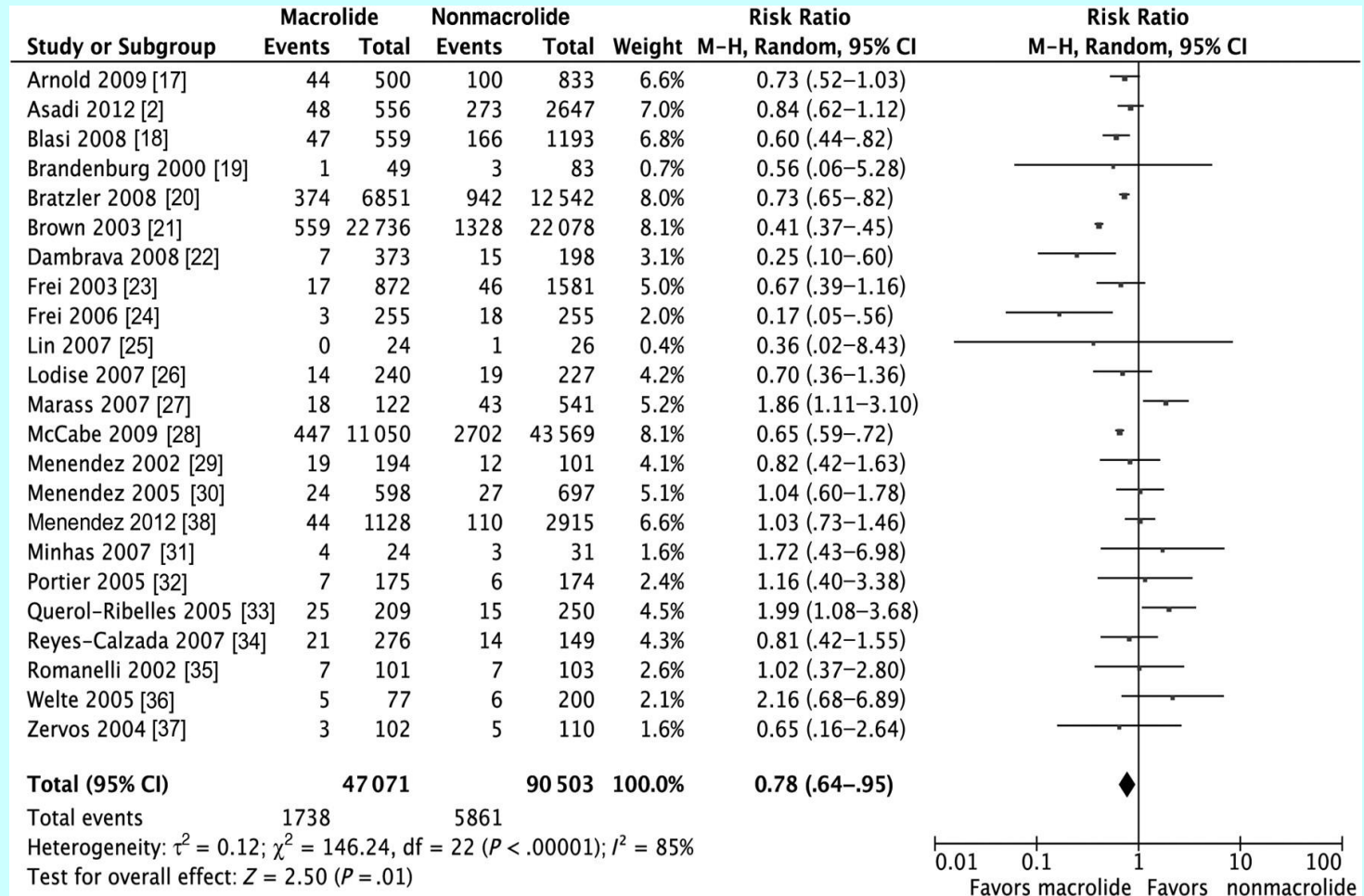


Figure 6. Total and community-acquired pneumonia (CAP)-related in-hospital mortality for patients with (solid bars, n = 2,220) and without (shaded bars, n = 658) coverage for atypical pathogens.

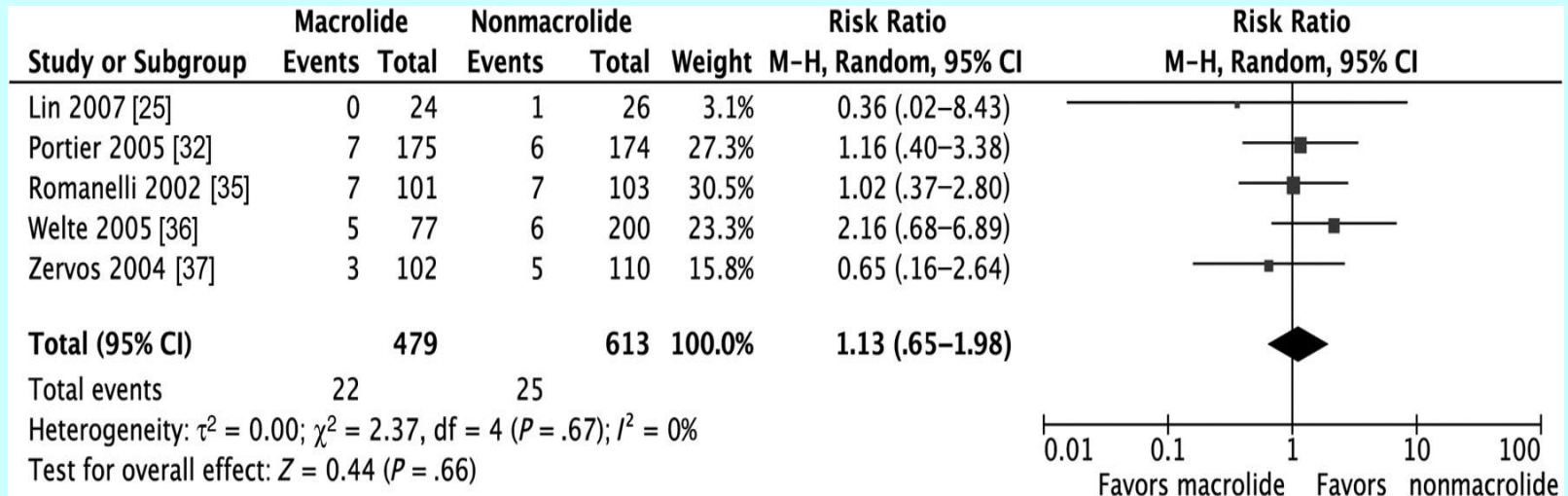
Macrolide-based regimens versus nonmacrolide therapy and mortality: all included studies (N = 23)

Asadi L et al. Clin Infect Dis. 2012;55:371-380.



Macrolide-based regimens versus non-macrolide therapy and mortality: randomized controlled trials (n = 5)

Asadi L et al. Clin Infect Dis. 2012;55:371-380



CAPの治療 エンピリック治療②

◆ 外来患者 (軽症～中等症肺炎) での抗菌薬の選択

外来患者群

内服薬

- β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬*1
- マクロライド系薬*2
- レスピラトリーキノロン*3、*4

注射薬

- セフトリアキソン
- レボフロキサシン*4
- アジスロマイシン

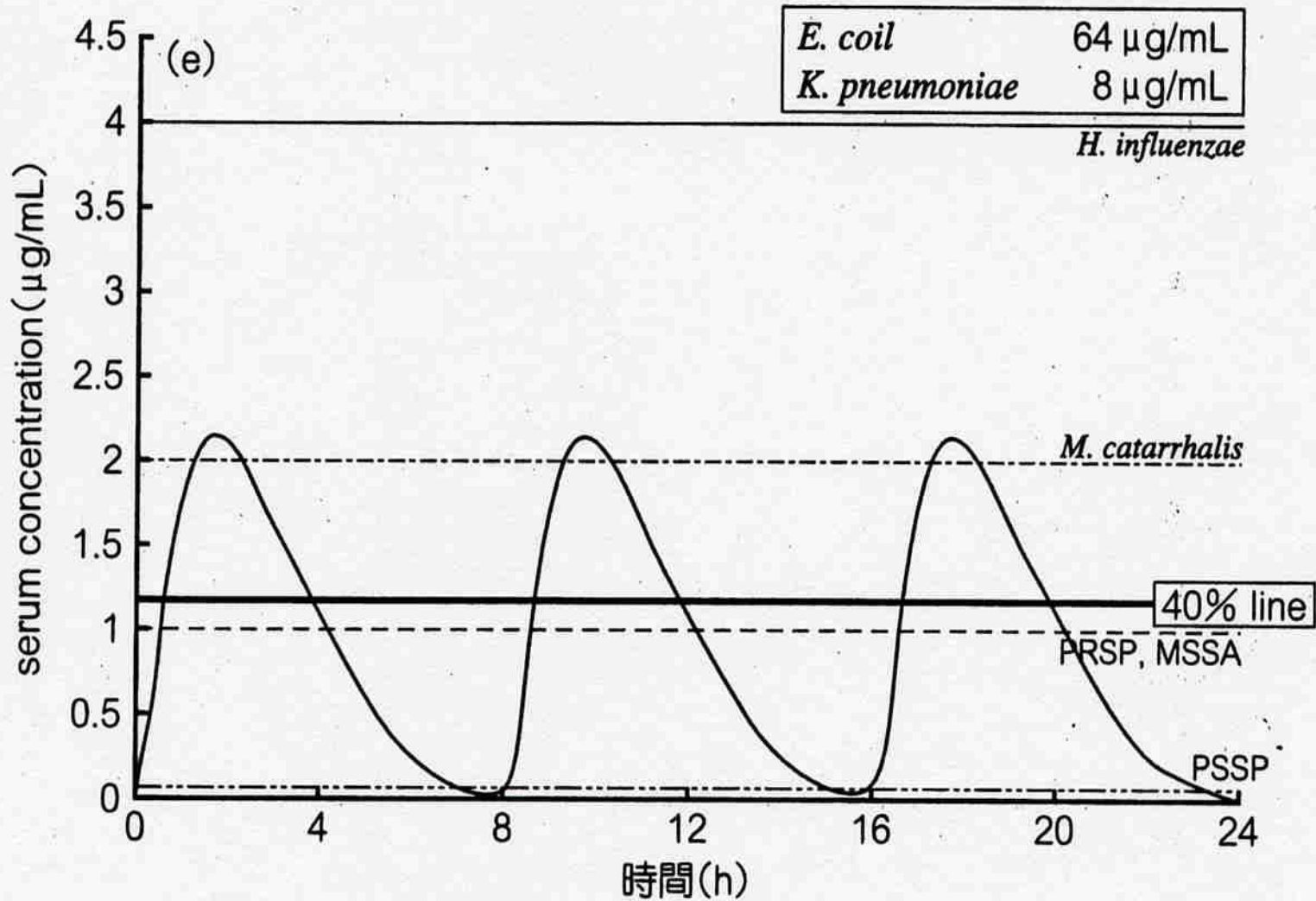
*1:細菌性肺炎が疑われる場合:スルタミシリン、アモキシシリン・クラブラン酸(高用量が望ましい。具体的な投与量はスライド81を参照)。

*2:非定型肺炎が疑われる場合:クラリスロマイシン、アジスロマイシン

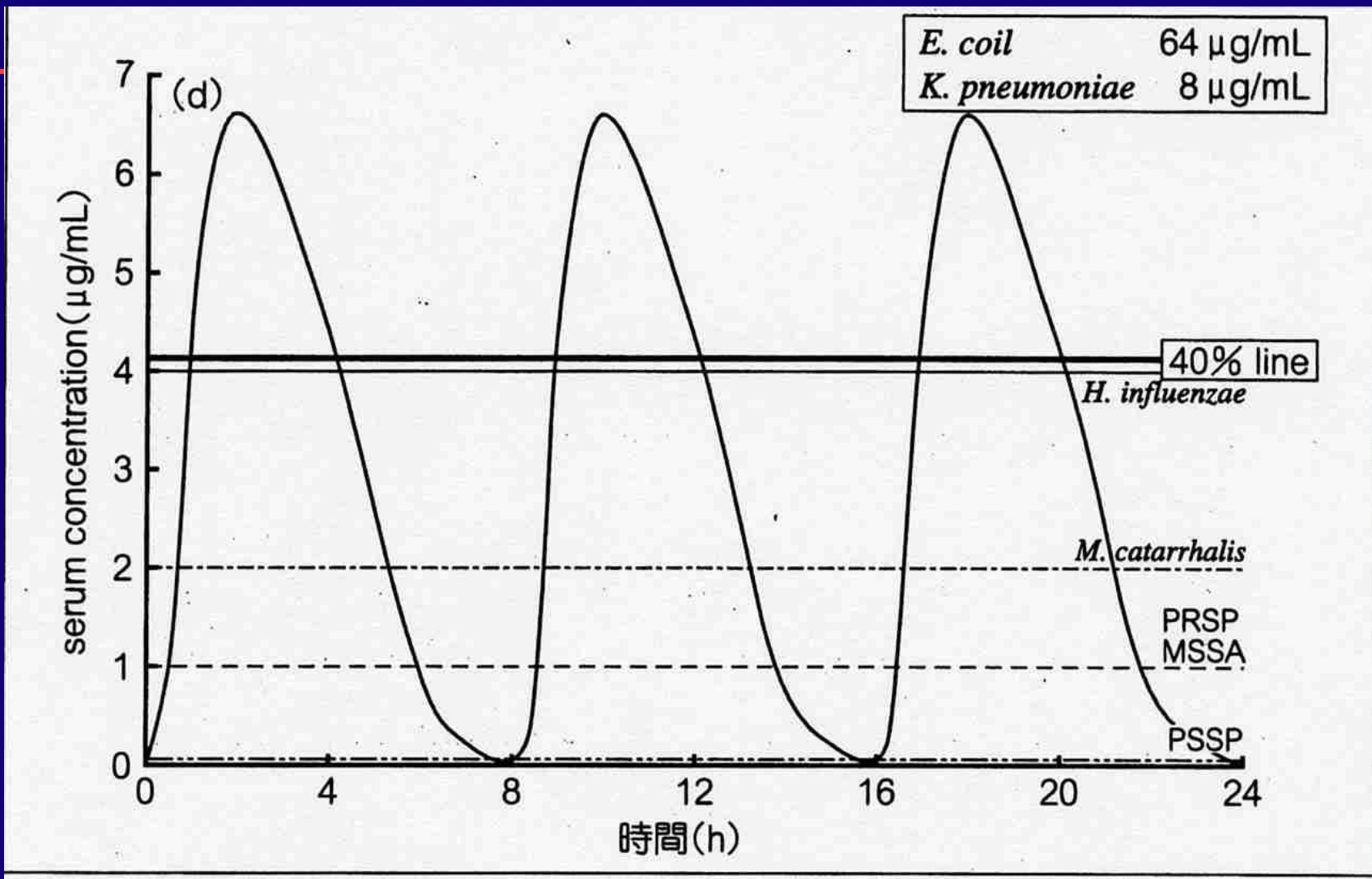
*3:慢性の呼吸器疾患がある場合には第一選択薬:ガレノキサシン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、シタフロキサシン、トスフロキサシン

*4:結核に対する抗菌力を有しており、使用に際しては結核の有無を慎重に判断する。

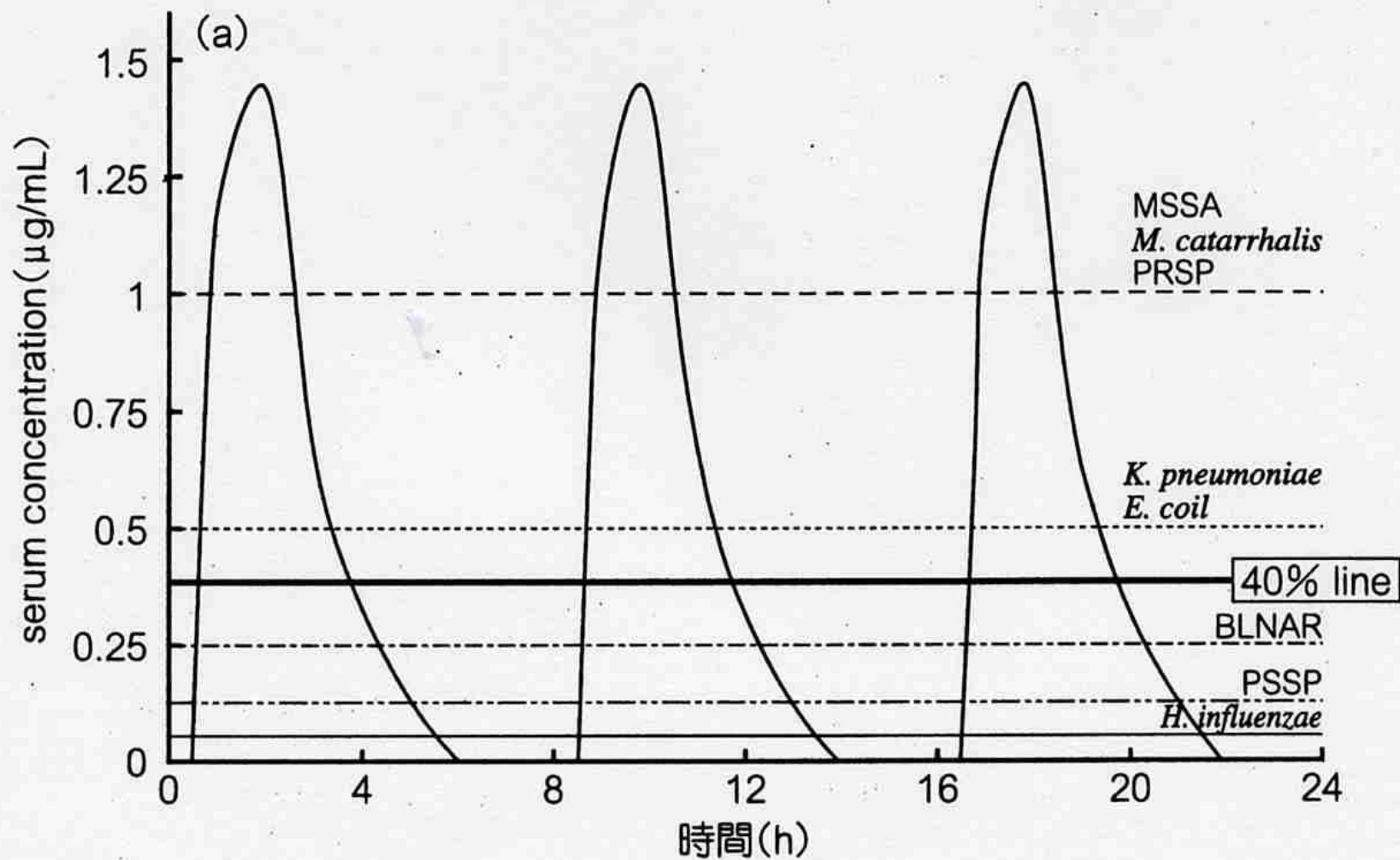
AMPC 250mg X 3



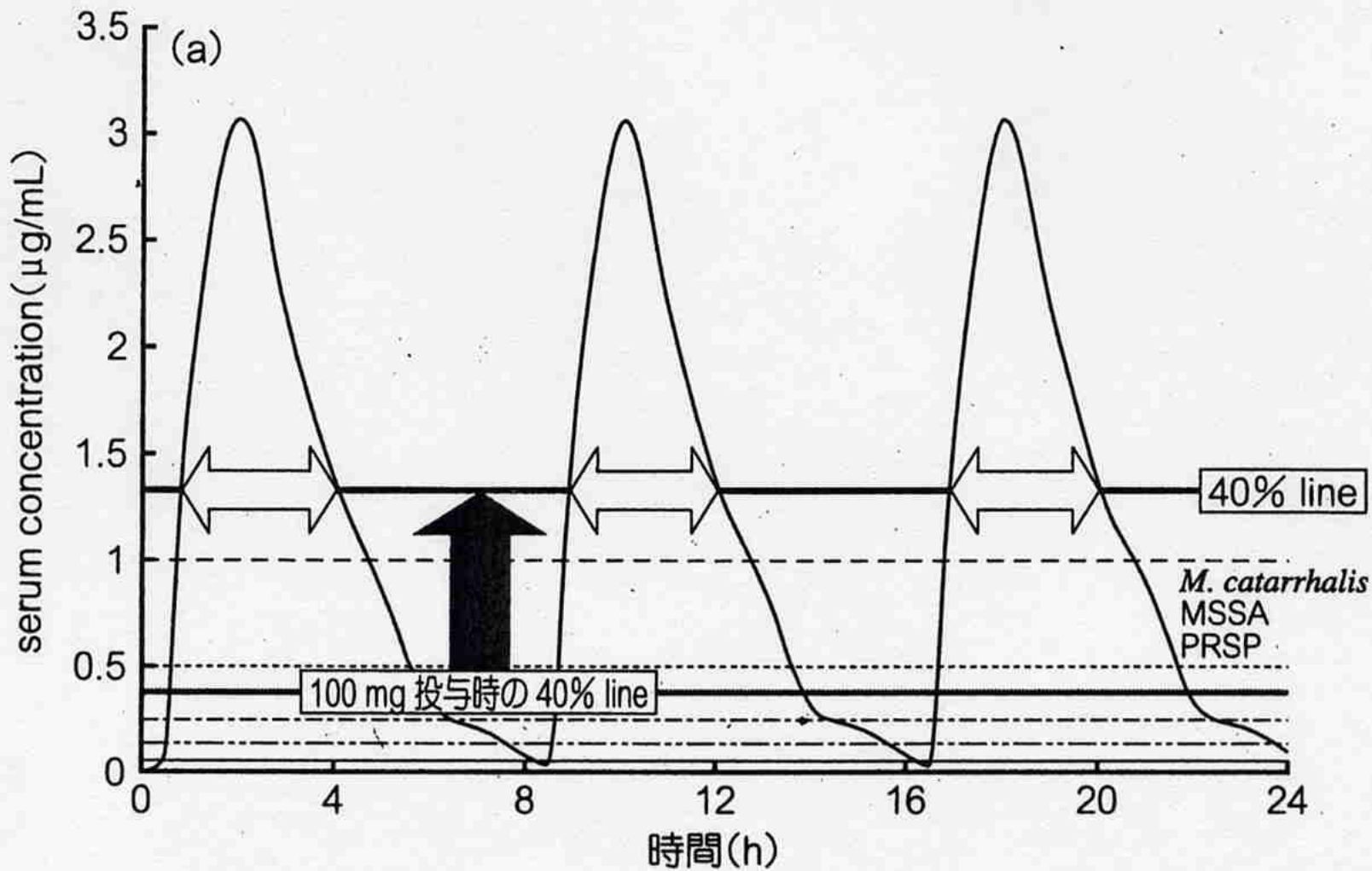
AMPC 500mg X 3



CDTR 100mg X 3



CDTR 200mg X 3



CAPの治療 エンピリック治療③

◆ 一般病棟入院患者 (中等症～重症肺炎) での抗菌薬の選択

一般病棟入院患者群

注射薬

- スルバクタム・アンピシリン
- セフトリアキソン or セフォタキシム
- レボフロキサシン*4

※非定型肺炎が疑われる場合

- ミノサイクリン
- レボフロキサシン*4
- アジスロマイシン

*4: 結核に対する抗菌力を有しており、使用に際しては結核の有無を慎重に判断する。

CAPの治療 エンピリック治療④

◆ 集中治療室入室患者 (重症～超重症肺炎) での抗菌薬の選択

集中治療室入室患者群

注射薬

A法:カルバペネム系薬*⁵ or タゾバクタム・ピペラシリン

B法[†]:スルバクタム・アンピシリン or セフトリアキソン or セフォタキシム

C法:A or B法+アジスロマイシン

D法:A or B法+レボフロキサシン*⁴、*⁶

E法:A or B or C or D法+抗MRSA薬*⁷

*⁴:結核に対する抗菌力を有しており、使用に際しては結核の有無を慎重に判断する。

*⁵:メロペネム、ドリベネム、ピアベネム、イミペネム・シラスタチン

*⁶:代替薬:シプロフロキサシン*⁴ or バズフロキサシン*⁴

*⁷:MRSA肺炎のリスクが高い患者で選択する:リネゾリド、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン

[†]:緑膿菌を考慮しない場合

CAPの治療 原因菌判明時の抗菌薬選択①

- **原因菌が確定された場合には、標的治療へのde-escalationを推奨する (スライド68、CQ10参照)。**
- **実際の抗菌薬選択は、原因菌の抗菌薬感受性および地域における薬剤感受性傾向を参考にして行う。**
- **抗菌薬の選択は、危険因子がなく、重症度が低い場合には、狭域の抗菌薬を選択することを基本とする。**
- **基礎疾患を合併している場合や、肺炎が中等症以上の場合には、より広域の抗菌薬を最初から選ぶことが適切である場合もあり、最終的には診察医の判断による。**

CAPの治療 スイッチ療法の目安

- 静注抗菌薬の投与により肺炎患者の状態が改善し、①～④の状態であれば、内服抗菌薬へのスイッチが可能とされる。

- ①循環動態が安定
- ②臨床症状が改善
- ③経口摂取が可能
- ④消化器機能が健全

スイッチ療法導入の具体的な目安 (1)	スイッチ療法導入の具体的な目安 (2)
①呼吸器症状 (咳、呼吸困難、など) の改善	①咳および呼吸状態の改善
②CRP < 15mg/dL	②CRP < 10mg/dL (初診時CRP < 10mg/dLの場合にはCRPの減少を確認)
③経口摂取の十分な改善	③白血球数が10,000/μL未満
④体温が少なくとも12時間以上38℃未満である	④体温が16時間以上37℃未満であること

CAPの治療 治療終了時期・退院時期の基準

- CAPの治療期間は、軽症から中等症で初期治療が奏効している場合には1週間以内(5~7日間)が基本である。
- 重症例や劇症化・難治化を来しうるレジオネラ・ニューモフィラやMRSA、緑膿菌などが原因菌の場合や、肺外にも感染が広がっている場合には7~14日間(以上)が基本である。

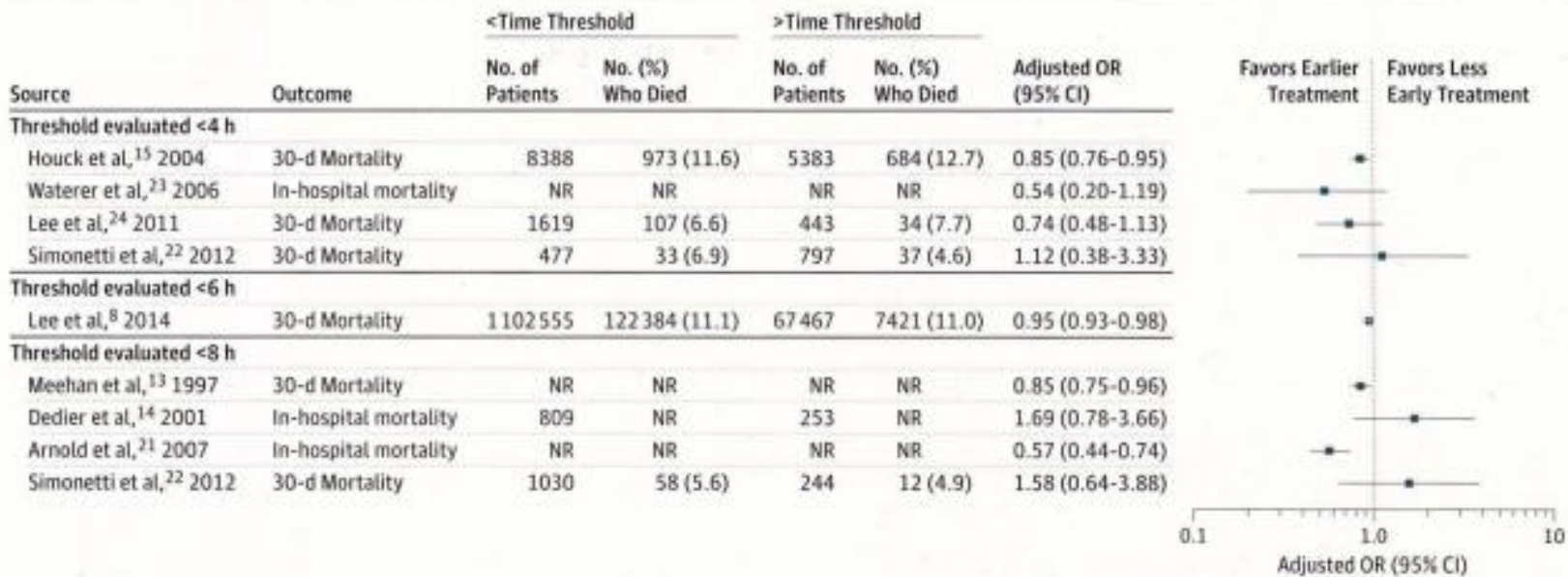
◆ 菌種・病態別、市中肺炎における治療期間の目安

肺炎球菌	菌血症がなければ解熱後3(~5)日間(最低5日間) 菌血症併発では10~14日間
ブドウ球菌や嫌気性菌による壊死性肺炎	14日間以上
レジオネラ・ニューモフィラ	7~14日間
緑膿菌	10~14日間
その他のCAP	最低5日間かつ2~3日間平熱が続くこと
肺化膿症、胸膜炎、膿胸を併発している場合	基礎疾患による難治化を認める場合には、抗菌薬を上記より長期間投与すべきである

Optimal time to antibiotic initiations

Lee JS, et al. JAMA 2016;315:593-602.

Figure 1. Studies Assessing Initiation of Antibiotic Therapy Within Various Time Thresholds and Short-term Mortality for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia



Time threshold evaluated <4 h. Some values were estimated based on available data. NR indicates not reported; OR, odds ratio.

院内肺炎 / 医療・介護関連肺炎 (HAP / NHCAP)

患者背景のアセスメント 疾患末期、老衰等の終末期状態の判断

②疾患末期、老衰等の終末期状態の判断

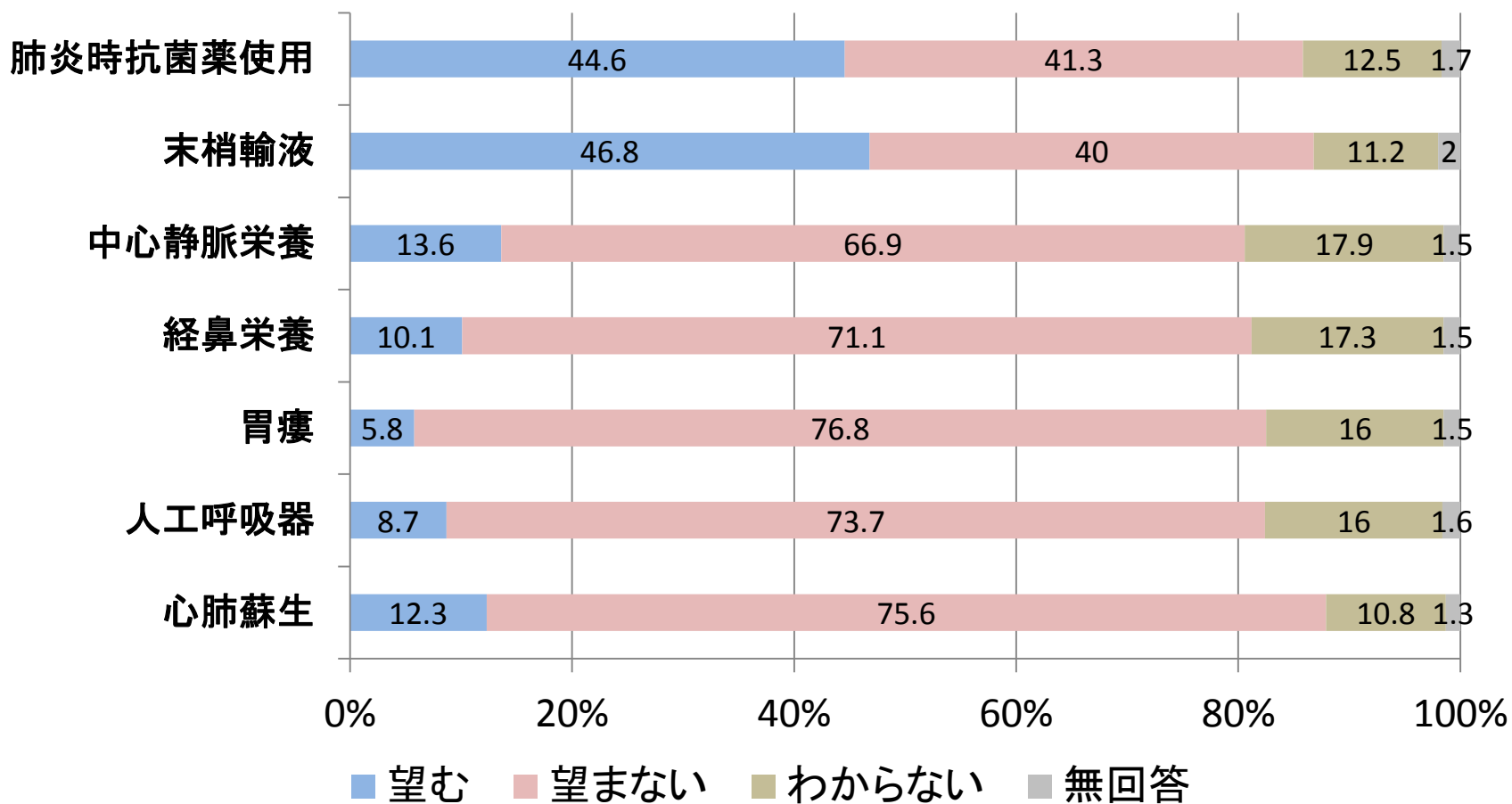
がんなどの疾患末期や老衰の末期などのいわゆる終末期における肺炎の治療は、必ずしも患者のQOLを改善するとは限らない。そのため、治療法の選択にあたっては、苦しみをとる緩和療法に加えて、肺炎の治療をどのように行うかの判断が求められる。



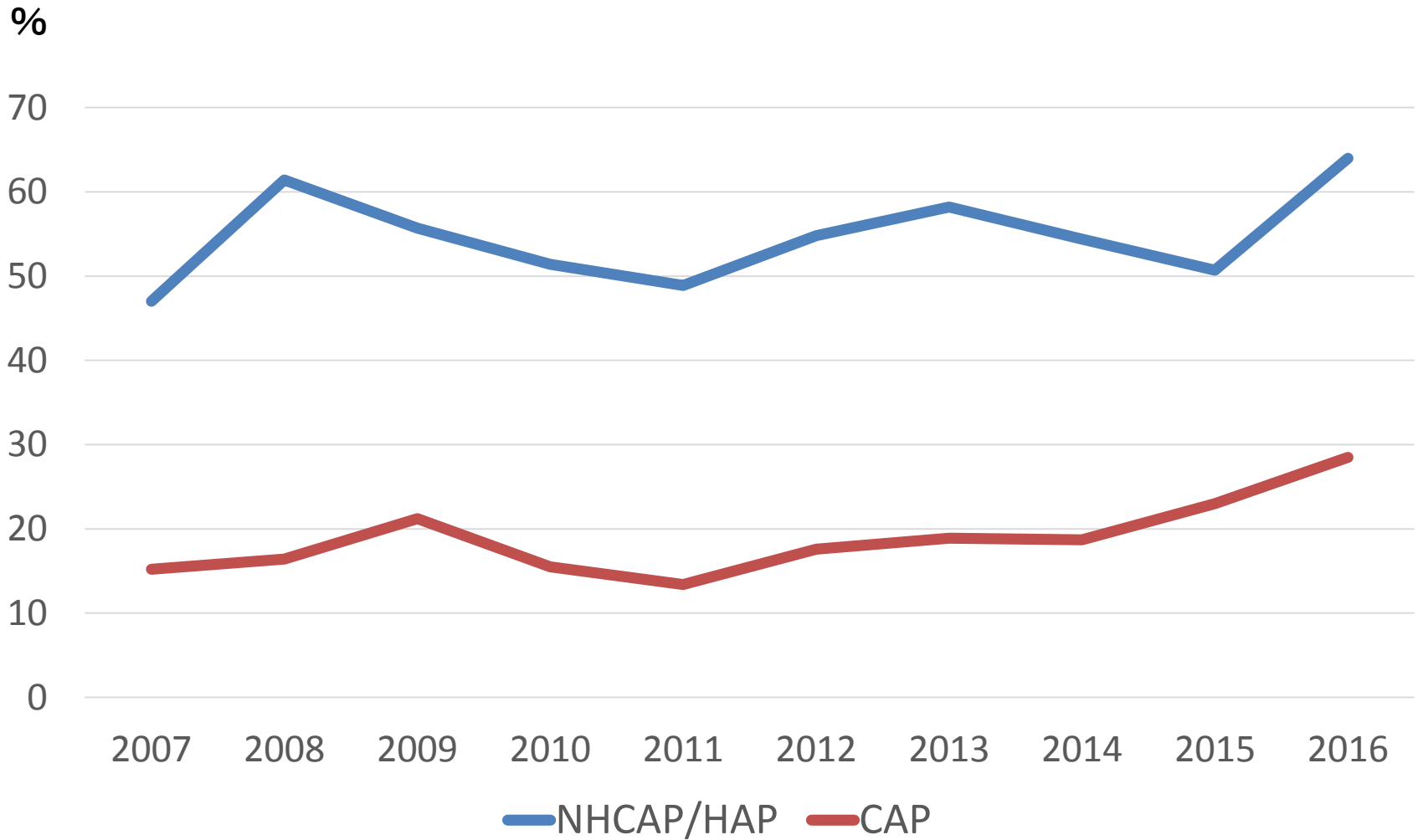
- 終末期の段階で誤嚥性肺炎のリスクがある患者の場合、患者個人や家族の意思を尊重したうえで治療方針を判断するような生命倫理的側面を最初に考慮する。
- 本人・家族の意志が延命や状態の改善を強く望むことには、抗菌薬使用はescalationあるいはde-escalation戦略も選択肢に上がってよい。

一般国民における希望する治療方針

認知症が進行し、身の回りの介助が必要で、衰弱が進んできた場合
(厚生労働省終末期医療に関する意識調査等検討会)



肺炎患者におけるno CPR取得率

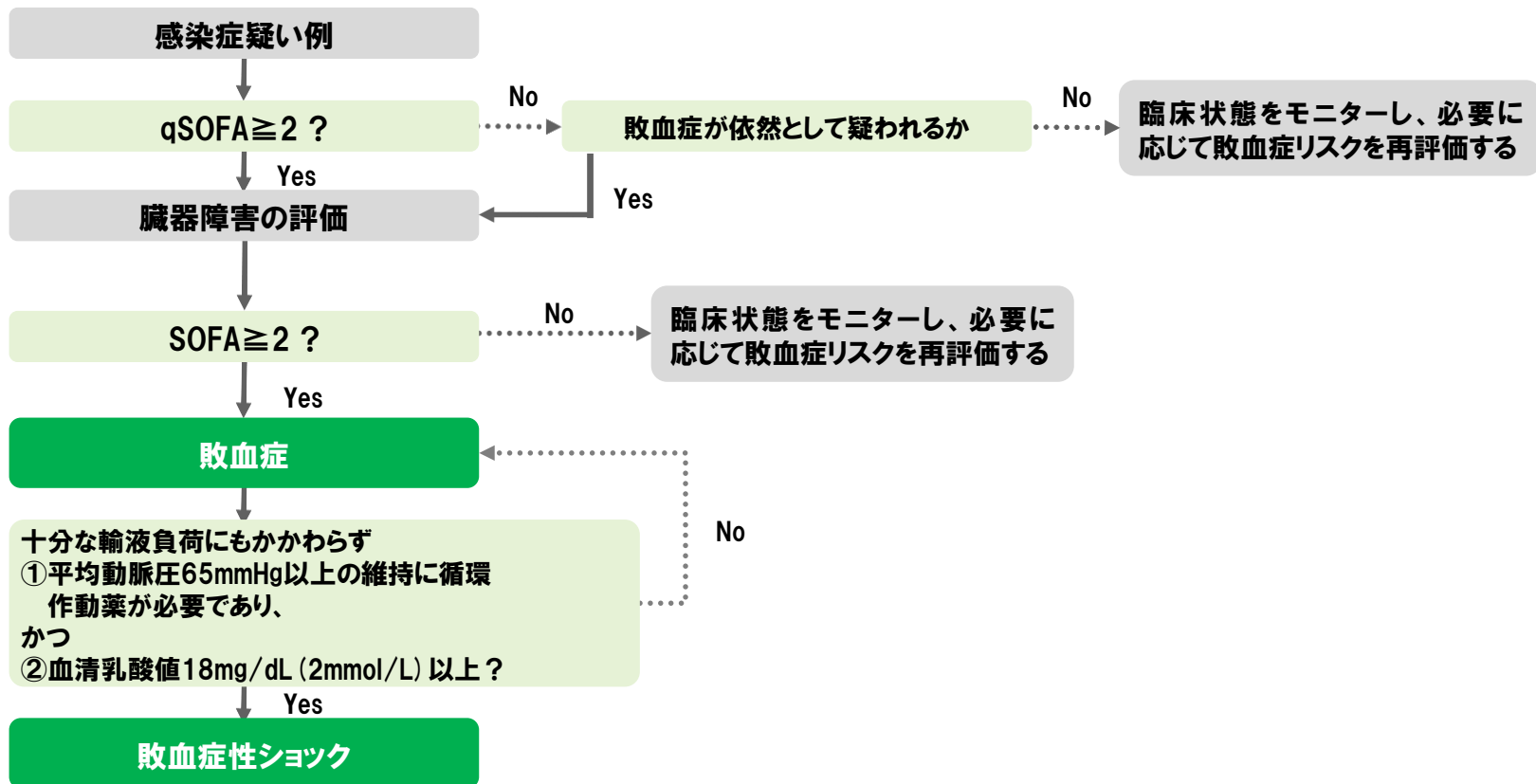


HAP/NHCAPにおける治療薬の決定 敗血症の評価

敗血症の評価はCAP診療の全体の流れと同様に実施 (スライド18~20参照)

敗血症の有無

◆ 敗血症および敗血症性ショックの診断のフローチャート¹⁾



HAP/NHCAPにおける治療薬の決定 重症化規定因子の考慮

◆ HAPの重症度分類

1. 生命予後予測因子 (I-ROAD)

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------|
| ① I (Immunodeficiency) | : 悪性腫瘍または免疫不全状態 |
| ② R (Respiration) | : SpO ₂ > 90%を維持するためにFiO ₂ > 35%を要する |
| ③ O (Orientation) | : 意識レベルの低下 |
| ④ A (Age) | : 男性70歳以上、女性75歳以上 |
| ⑤ D (Dehydration) | : 乏尿または脱水 |

2. 肺炎重症度規定因子

- | |
|--------------------------|
| ① CRP \geq 20mg/dL |
| ② 胸部X線画像陰影の拡がりが一側肺の2/3以上 |

↓ 該当なし

**軽症群
(A群)**

↓ 該当項目が2項目以下

↓ 該当あり

**中等症群
(B群)**

↓ 3項目以上が該当

**重症群
(C群)**

HAP/NHCAPにおける治療薬の決定 耐性菌リスク因子の評価

◆ 耐性菌のリスク因子

1. 過去90日以内の経静脈的抗菌薬の使用歴

2. 過去90日以内に2日以上入院歴

3. 免疫抑制状態

4. 活動性の低下: $PS \geq 3$ 、バーセル指数* < 50 、歩行不能、経管栄養または中心静脈栄養法

⇒ 2項目以上で耐性菌の高リスク群

*: バーセル指数: 1. 食事、2. 移動、3. 整容、4. トイレ動作、5. 入浴、6. 歩行、7. 階段昇降、8. 着替え、9. 排便、10. 排尿について 各々0~15点で評価し、0~100点でスコアリングする。

HAP/NHCAPの治療 HAP/NHCAPのエンピリック治療①

◆ NHCAP/HAPのエンピリック治療方針

A 医療・介護関連肺炎 (NHCAP): A-DROPで重症 (3項目該当) 以上を「重症度が高い」と判定する。

敗血症	A-DROP	重症度	耐性菌リスク	治療方針
なし	2項目以下	高くない	なし	escalation治療
			あり	de-escalation単剤治療
なし	3項目以上	高い	なし	de-escalation単剤治療
			あり	de-escalation多剤治療
あり	2項目以下	高い	なし	de-escalation単剤治療
			あり	de-escalation多剤治療
あり	3項目以上	高い	なし	de-escalation単剤治療
			あり	de-escalation多剤治療

B 院内肺炎 (HAP): I-ROADで中等症群と重症群を「重症度が高い」と判定する。

敗血症	I-ROAD	重症度	耐性菌リスク	治療方針
なし	軽症群	高くない	なし	escalation治療
			あり	de-escalation単剤治療
なし	中等症群以上	高い	なし	de-escalation単剤治療
			あり	de-escalation多剤治療
あり	軽症群	高い	なし	de-escalation単剤治療
			あり	de-escalation多剤治療
あり	中等症群以上	高い	なし	de-escalation単剤治療
			あり	de-escalation多剤治療

HAP/NHCAPの治療 HAP/NHCAPのエンピリック治療②

◆ Escalation治療

Escalation治療

- 敗血症*1 (－)で、重症度が高くない*2、かつ、耐性菌リスク*3 (－)
内服薬 (外来治療が可能な場合)
- β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬*4 +マクロライド系薬*5
- レスピラトリーキノロン*6、*7

注射薬

- スルバクタム・アンピシリン
- セフトリアキソン*8、セフォタキシム*8

※非定型肺炎が疑われる場合

- レボフロキサシン*7、*8

*1:スライド51参照。

*2:重症度が高い:NHCAPではA-DROPで重症以上、HAPではI-ROADで中等症 (B群) 以上。

*3:スライド53参照。

*4:スルタミシリン、アモキシシリン・クラバン酸 (いずれも高用量が望ましい。具体的な投与量はスライド81を参照)。

*5:クラリスロマイシン、アジスロマイシン。

*6:ガレノキサシン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、シタフロキサシン、トスフロキサシン。

*7:結核に対する抗菌力を有しており、使用に際しては結核の有無を慎重に判断する。

*8:嫌気性菌感染を疑う際には使用を避けるか、クリンダマイシンまたはメトロニダゾールを併用する。

HAP/NHCAPの治療 HAP/NHCAPのエンピリック治療③

◆ De-escalation単剤治療

De-escalation単剤治療

- 敗血症*1(+)、または、重症度が高い*2、または耐性菌リスク*3(+)

注射薬

(単剤投与)

- タゾバクタム・ピペラシリン
- カルバペネム系薬*9
- 第四世代セフェム系薬*8、*10
- ニューキノロン系薬*7、*8、*11

*1:スライド51参照。

*2:重症度が高い:NHCAPではA-DROPで重症以上、HAPではI-ROADで中等症(B群)以上。

*3:スライド53参照。

*7:結核に対する抗菌力を有しており、使用に際しては結核の有無を慎重に判断する。

*8:嫌気性菌感染を疑う際には使用を避けるか、クリンダマイシンまたはメトロニダゾールを併用する。

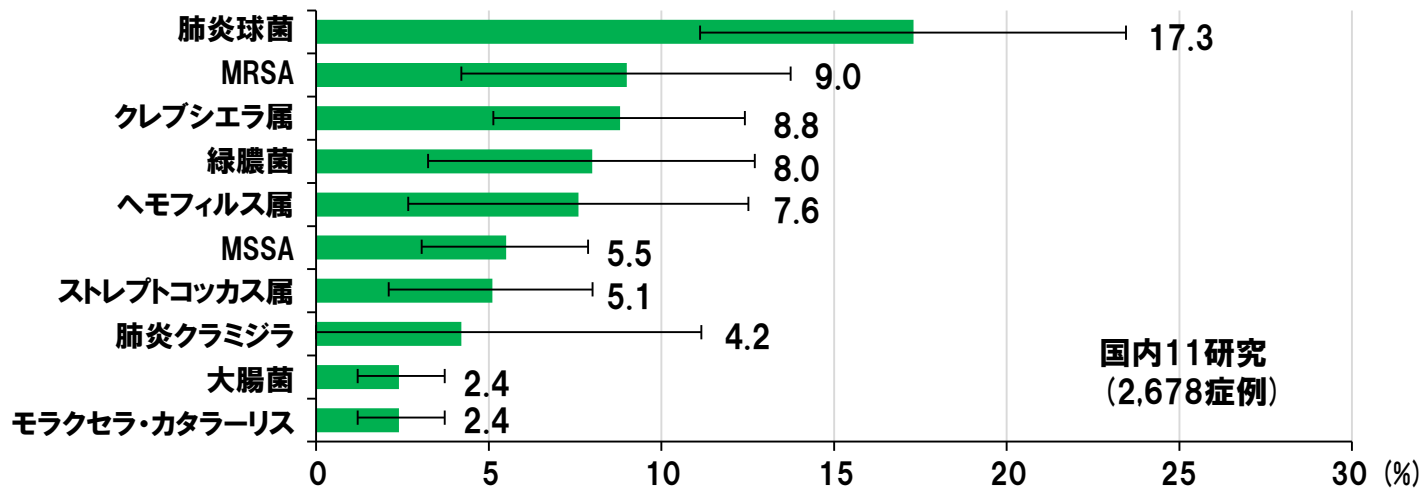
*9:メロペネム、ドリペネム、ピアペネム、イミペネム・シラスタチン。

*10:セフォゾプラン、セフェピム、セフピロム。

*11:レボフロキサシン、シプロフロキサシン、バズフロキサシン(バズフロキサシンは高用量が望ましい。具体的な投与量はスライド84を参照)。

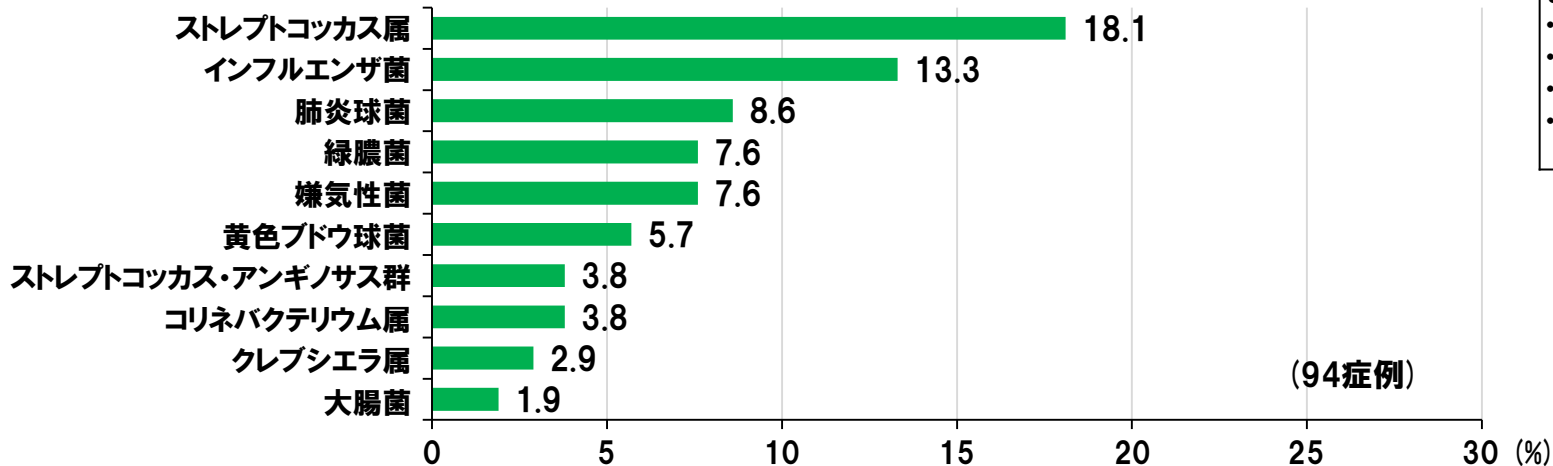
疫学的特徴②

◆ 日本の (N) HCAP 検出菌 (各研究の平均と95%信頼区間)



HAP/NHCAPにおける 主な検出菌	
耐性菌リスクなし	
•肺炎球菌	
•MSSA	
•グラム陰性腸内細菌科細菌 (クレブシエラ属、大腸菌など)	
•インフルエンザ菌	
•口腔内レンサ球菌	
耐性菌リスクあり	
(上記の菌種に加え、下記の菌を考慮する)	
•MRSA	
•緑膿菌	
•ESBL産生菌	
•AmpC型β-ラクタマーゼ産生菌	

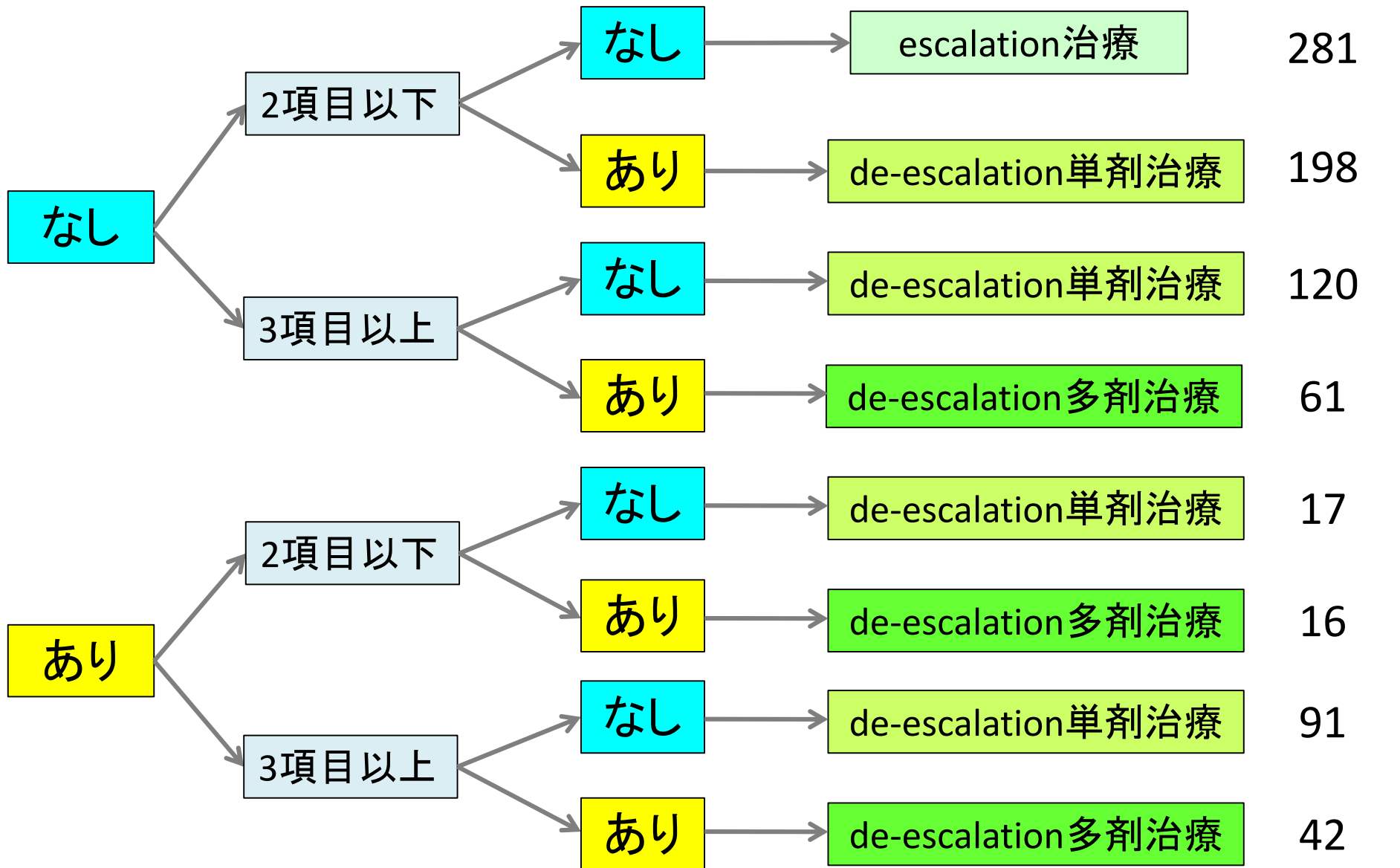
◆ 網羅的細菌解析法によるHCAPの第一優占菌種



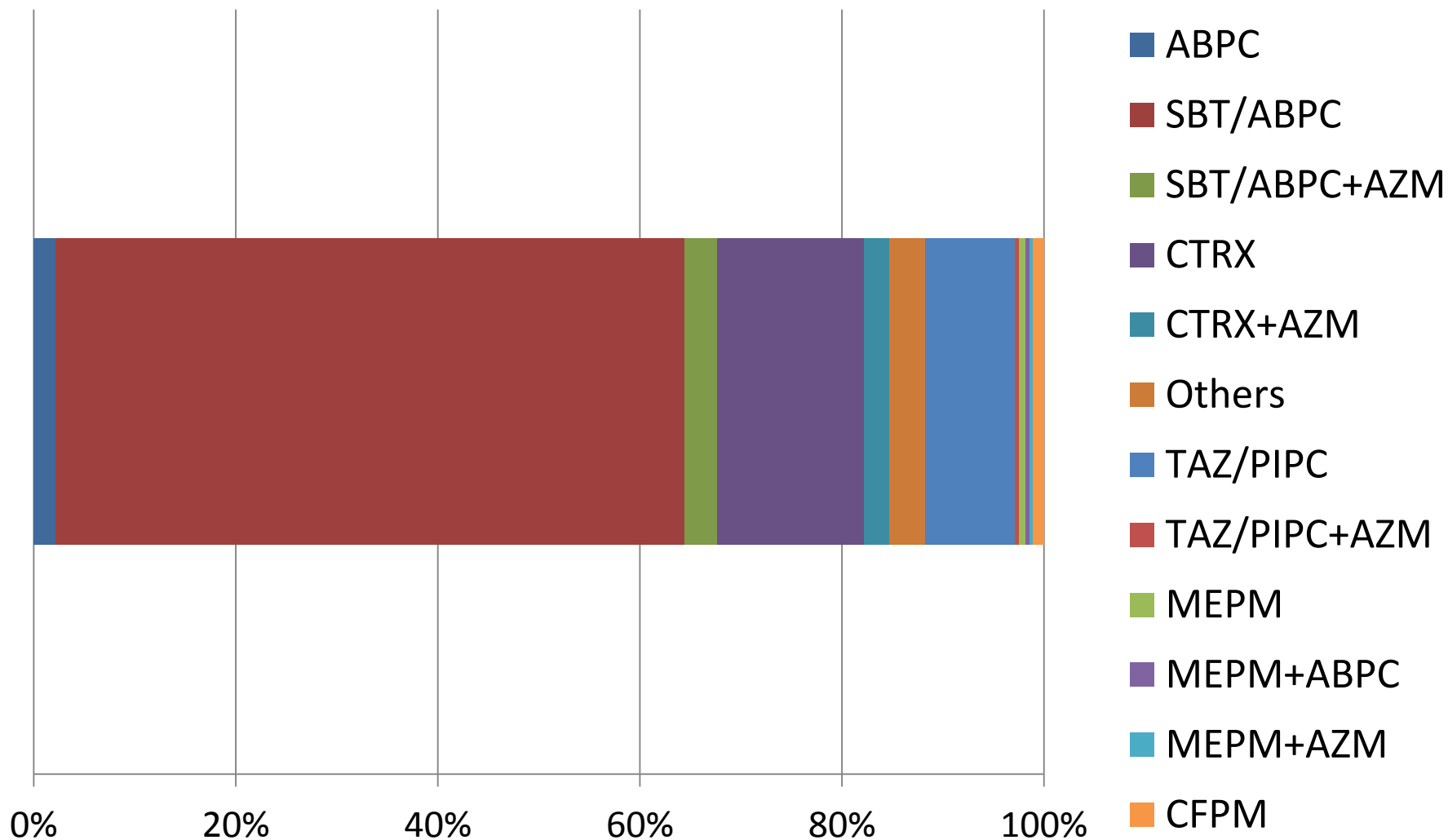
医療・介護関連肺炎

- 期間：2010年10月～2017年1月
- 全患者：826名
- 性別：男性 586名、女性 240名
- 年齢：中央値 79歳(IQR 72歳-86歳)

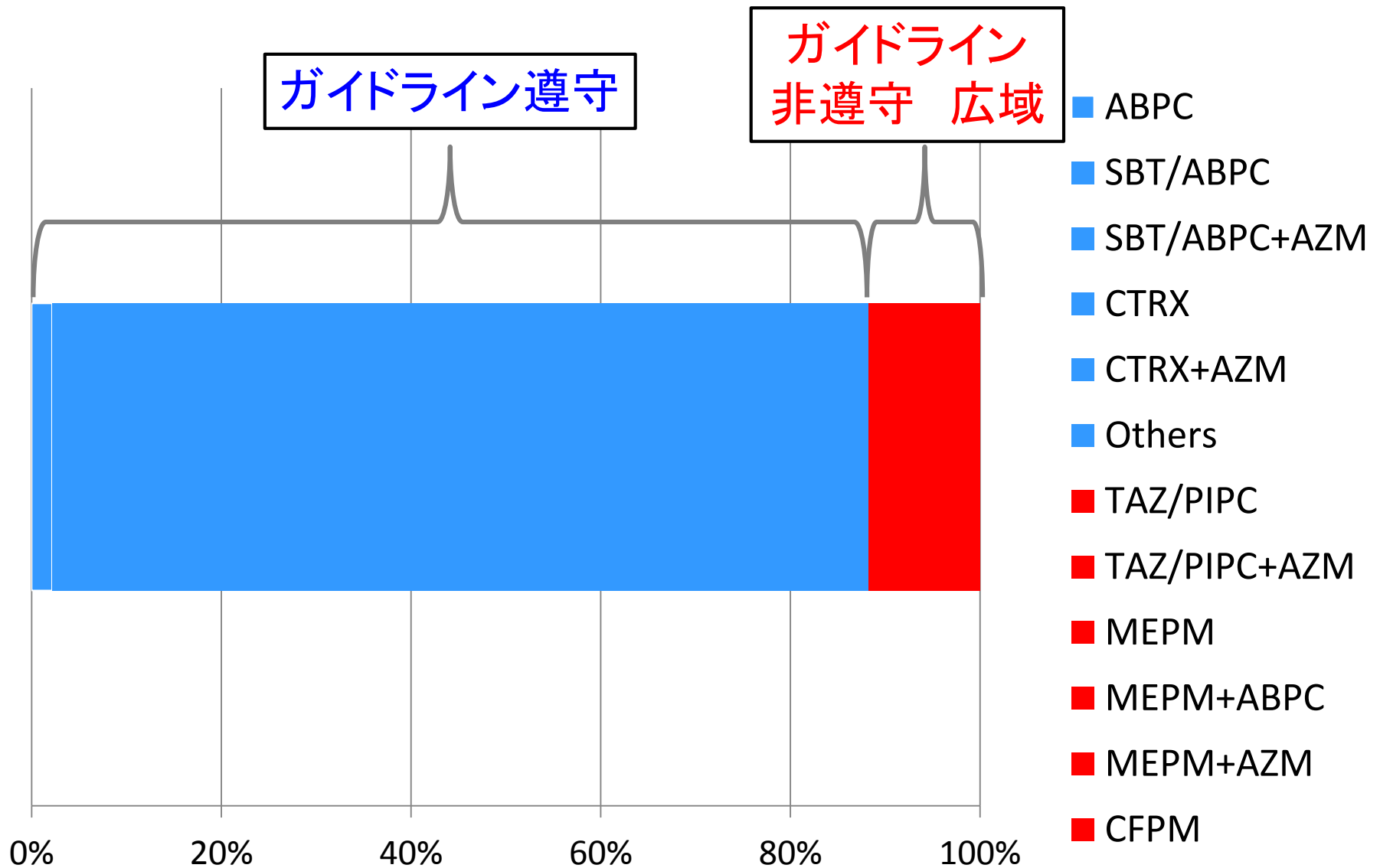
敗血症	A-DROP	耐性菌リスク	治療方針	患者数
-----	--------	--------	------	-----



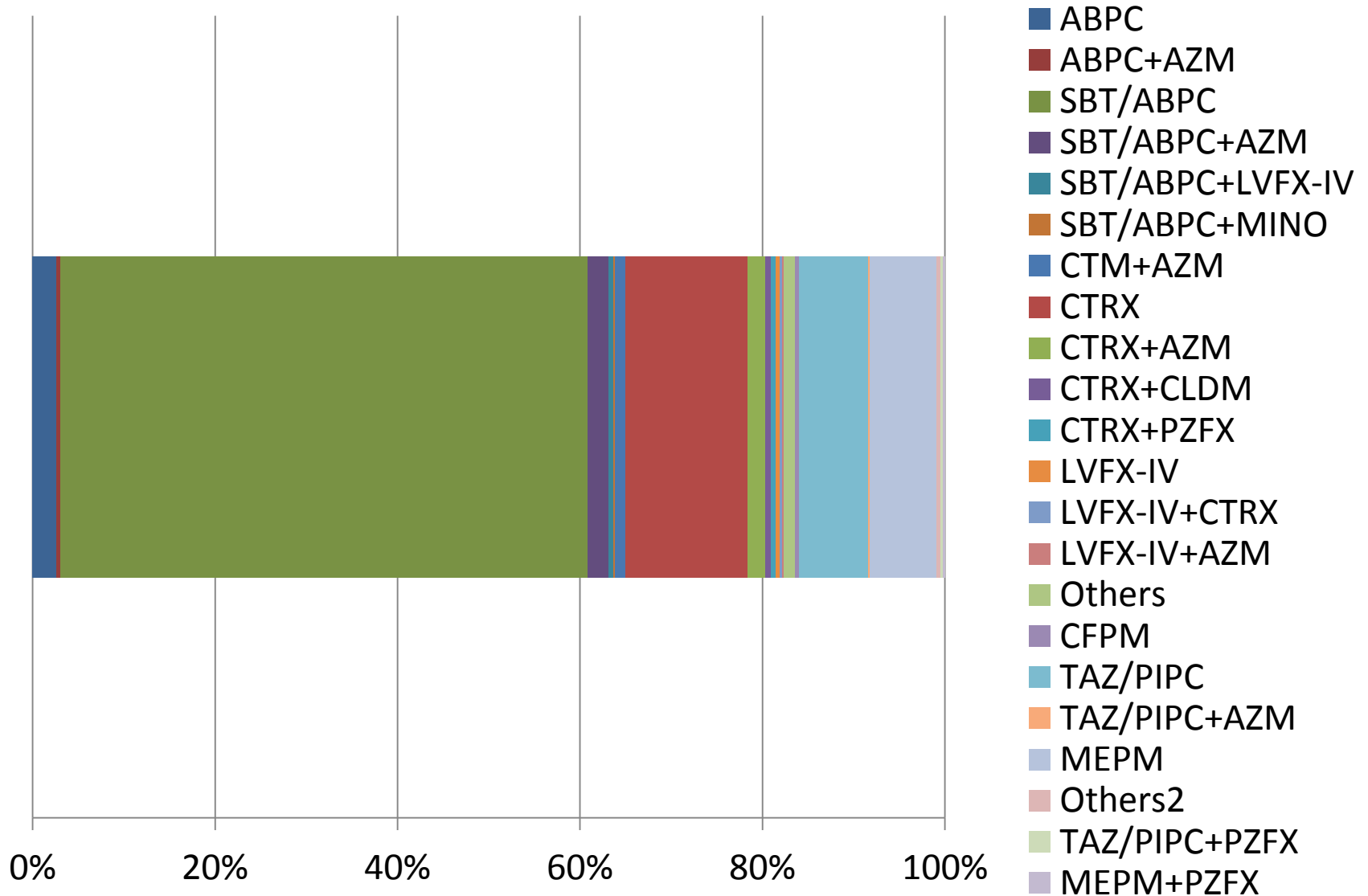
escalation治療群 n=281



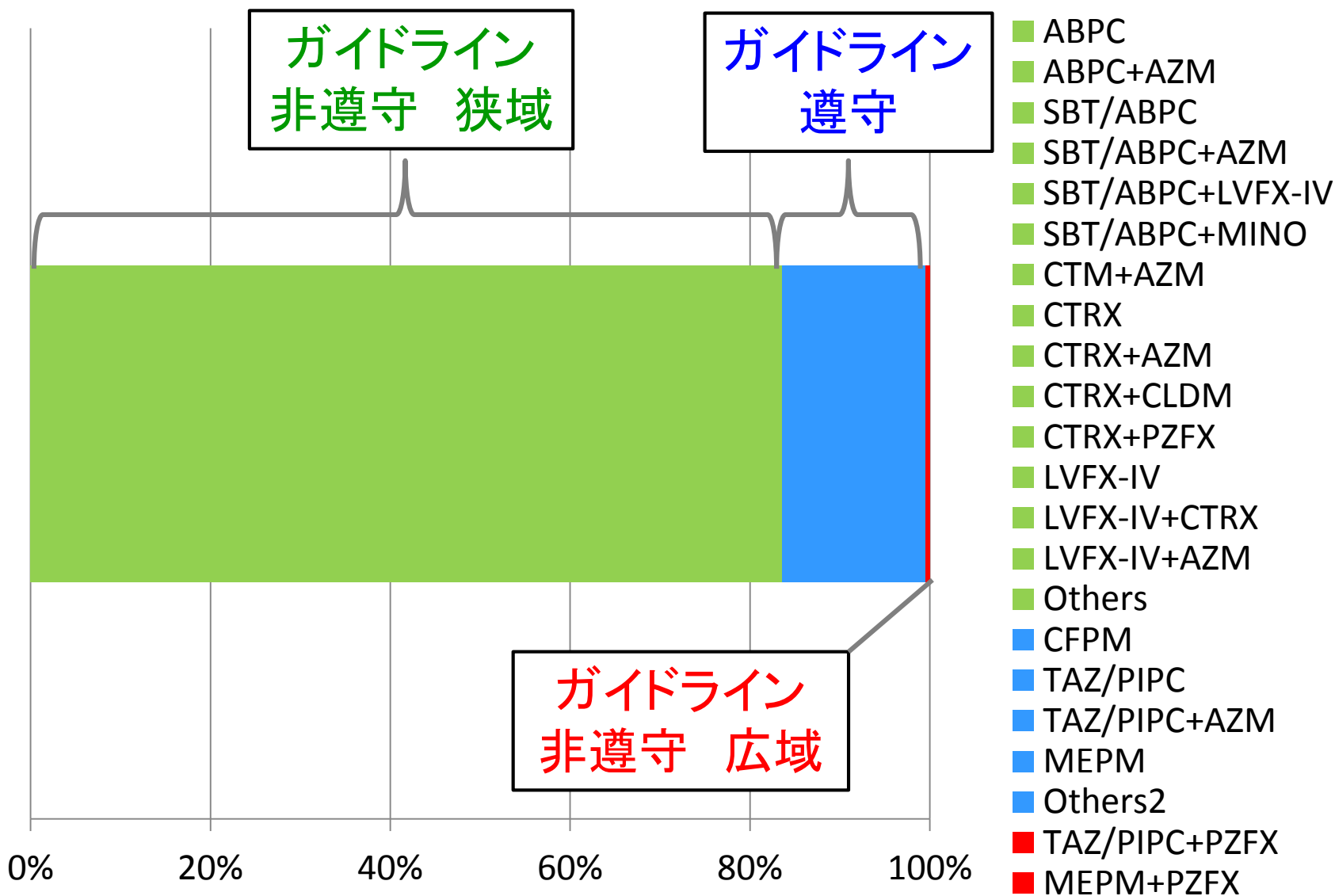
escalation治療群 n=281



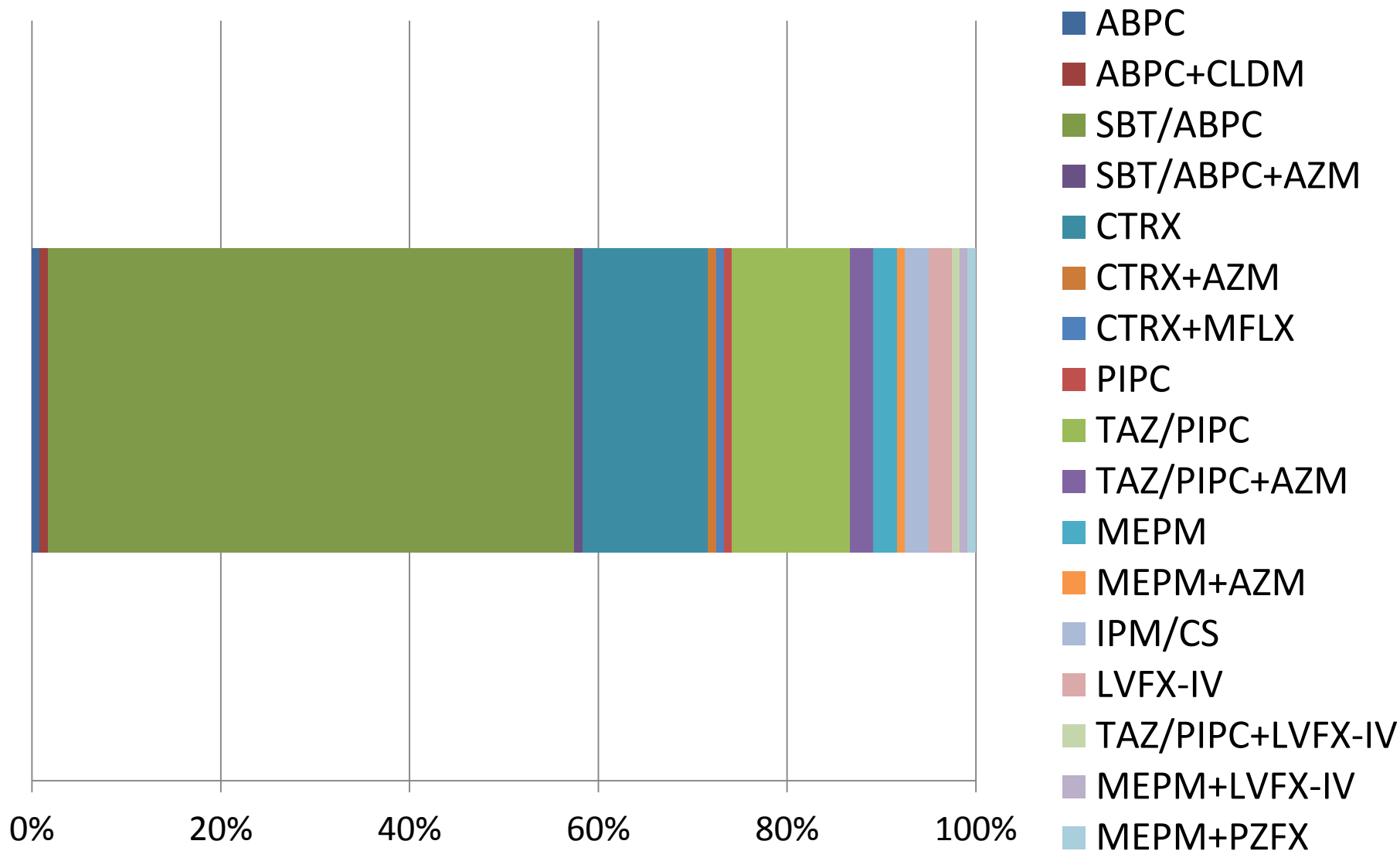
de-escalation 単剤治療群 n=426



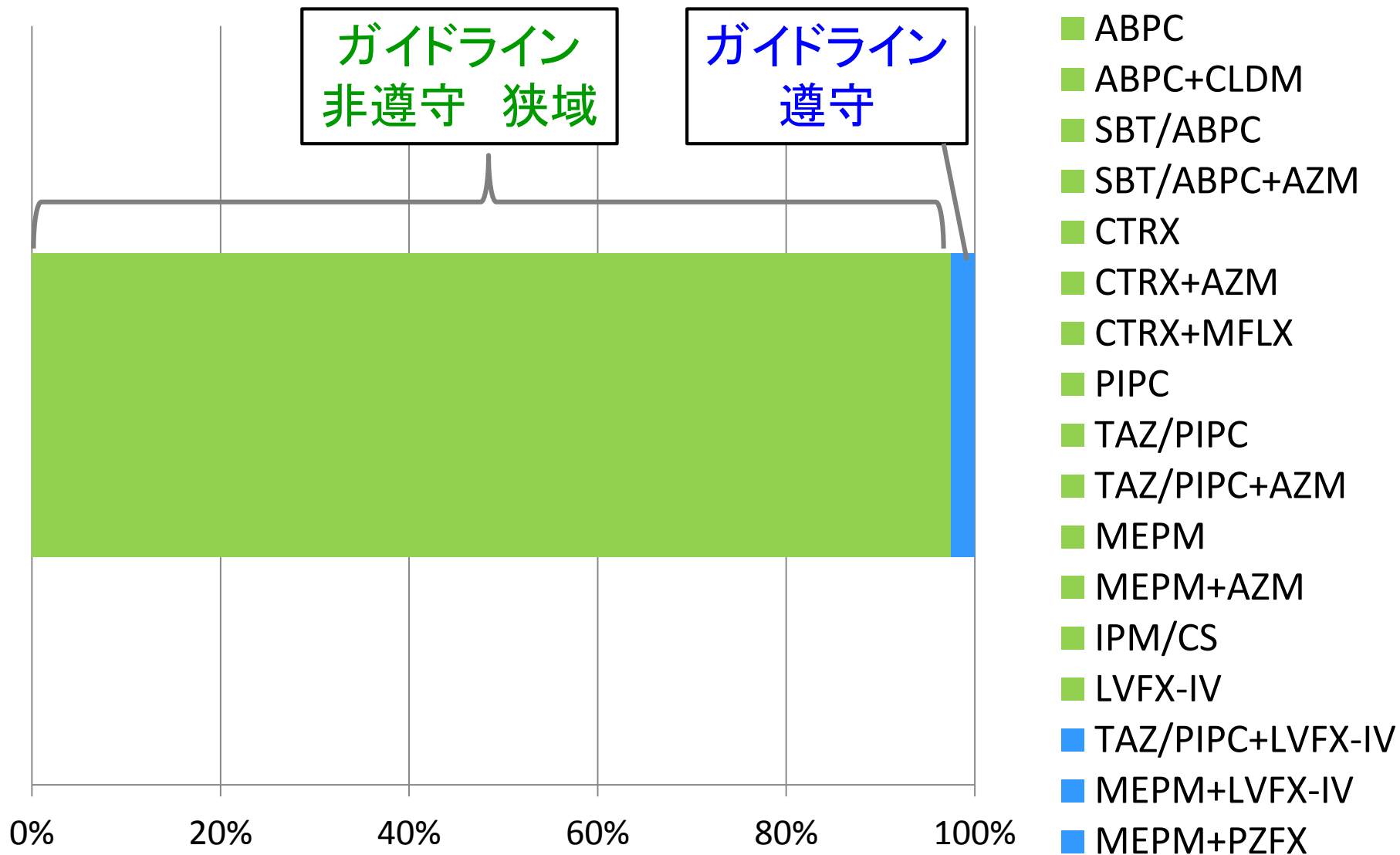
de-escalation単剤治療群 n=426



de-escalation 多劑治療群 n=119



de-escalation 多剤治療群 n=119



Clinical Question

CQ.9 CAP治療において、抗菌薬投与に全身投与ステロイド薬を補助療法として併用することは、抗菌薬のみでの治療よりも推奨されるか。

CQ.9 推奨 CAPに対して、抗菌薬治療に全身投与ステロイド薬を併用しないことを弱く推奨する。ただし、重症CAPに対しては全身投与ステロイド薬を併用することを弱く推奨する。

推奨の強さ 実施しないことを弱く推奨する。ただし、重症例に対しては実施することを弱く推奨する

	ステロイド 使用	ステロイド 使用での mortality	ステロイド 未使用での mortality
重症肺炎 (262)	68 (26.0%)	12 (17.6%)	25 (12.9%)
ICU入室 (52)	19 (36.5%)	3 (15.8%)	10 (30.3%)

Clinical Question

CQ.22 高齢者の肺炎予防において、肺炎球菌ワクチンは推奨されるか。

CQ.22 推奨 高齢者の肺炎予防に対して、肺炎球菌ワクチンの接種を推奨する。

推奨の強さ 実施することを強く推奨する

CQ.23 高齢者の肺炎予防において、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種は推奨されるか。

CQ.23 推奨 高齢者の肺炎予防に対して、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種を推奨する。

推奨の強さ 実施することを強く推奨する

CQ.25 肺炎予防において、口腔ケアは推奨されるか。

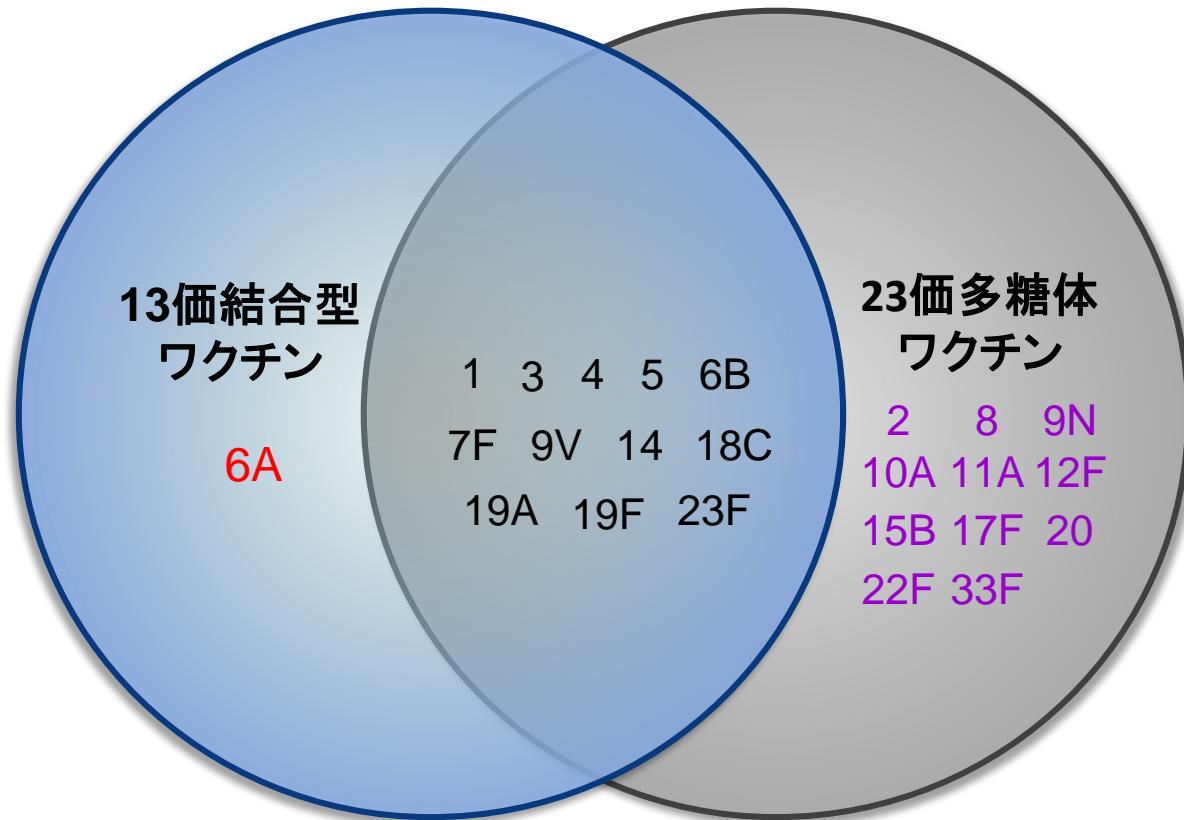
CQ.25 推奨 肺炎予防に対して、口腔ケアを行うことを弱く推奨する。

推奨の強さ 実施することを弱く推奨する

肺炎球菌ワクチン接種を必要とする対象者

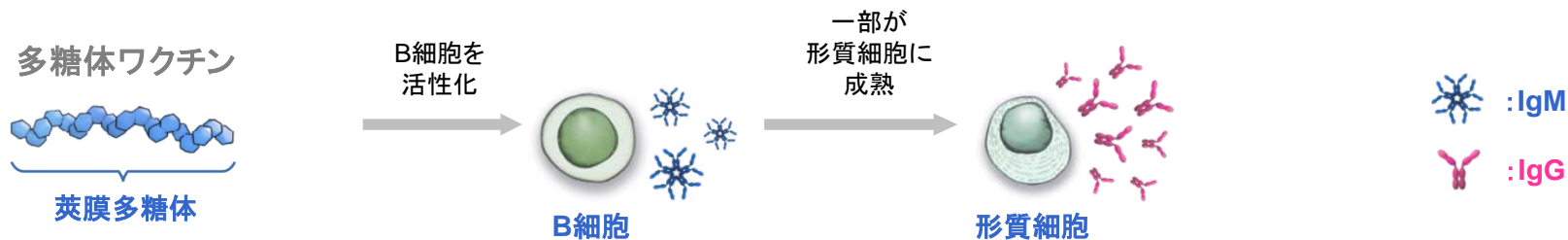
1. 65歳以上の高齢者で
肺炎球菌ワクチン接種を受けたかどうかははっきりしない人
 2. 2～64歳で下記の慢性疾患やリスクを有する人
 - ・慢性心不全(うっ血性心不全)
 - ・慢性呼吸器疾患(COPDなど)
 - ・糖尿病
 - ・アルコール中毒
 - ・慢性肝疾患(肝硬変)
 - ・髄液漏
 3. 脾摘を受けた人、脾機能不全の人
 4. 老人施設や長期療養施設などの入居者
 5. 易感染性患者
HIV感染者、白血病、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性の悪性腫瘍、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、移植患者のように免疫抑制療法を受けている人、副腎皮質ステロイドの長期全身投与を受けている人
-

成人用肺炎球菌ワクチンに含まれる血清型

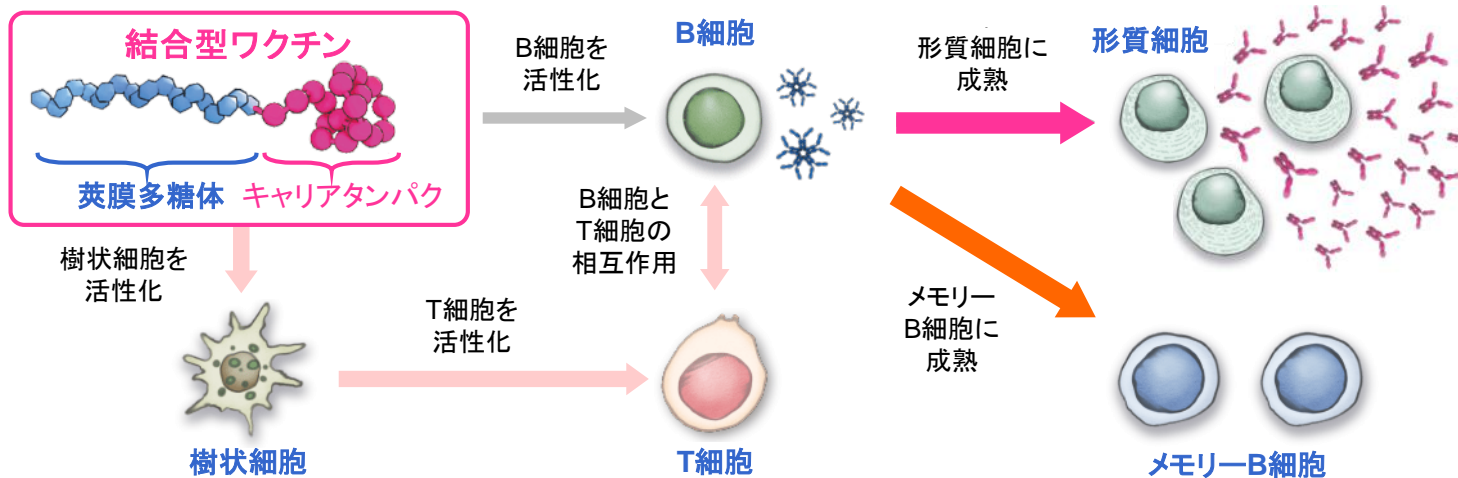


結合型ワクチンと多糖体ワクチンの作用機序

● 多糖体ワクチンにより誘導される免疫応答の概略¹⁾



● 結合型ワクチンにより誘導される2経路の免疫応答の概略¹⁾



IgGは抗原に対する親和性が高く、オプソニン化や補体の活性化、抗原の中和などに関与している²⁾。

1) Pollard, A. J. et al. : Nat Rev Immunol 9(3) : 213, 2009より作図

2) Schroeder, H. W. Jr. et al. : J Allergy Clin Immunol 125(2 suppl 2) : S41, 2010



定期接種を活かした両ワクチン接種方法の考え方



日本における侵襲性肺炎球菌感染症の 各ワクチンの血清型カバー率の推移(成人)

	出典	期間	n	カバー率(%)	
				PCV13	PPV23
2006年	Chiba N et al. 2010 ¹⁾	2006年8月～ 2007年7月	303	—	85.4
2010年 ▶ 2月 PCV7 発売開始(小児) ▶ 11月 PCV7 ワクチン接種緊急促進 基金事業(小児)	Ubukata K et al. 2015 ²⁾	2010年4月～ 2011年3月	275	73.8	82.2
		2011年4月～ 2012年3月	213	60.6	77.5
		2012年4月～ 2013年3月	227	54.2	72.2
2013年 ▶ 4月 PCV7 定期接種(小児) ▶ 11月 PCV13 定期接種(小児)					
2014年 ▶ 10月 PPV23 定期接種(成人)	成人の重症肺炎サー ベイランス構築に関す る研究(平成26年度報 告書) ³⁾	2013年7月～ 2015年1月	231	46.0	66.5

PCV7;7価肺炎球菌結合型ワクチン PCV13;13価肺炎球菌結合型ワクチン PPV23;23価肺炎球菌ワクチン

1)Chiba N et al. *Epidemiol Infect* 2010;138(1):61-8. 2)Ubukata K et al. *Emerg Infect Dis* 2015;21(11):1956-65.

3)厚生労働科学研究班 研究代表者:大石和徳 平成26年度報告書「成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析」研究分担者:常彬