



2017年8月23日放送

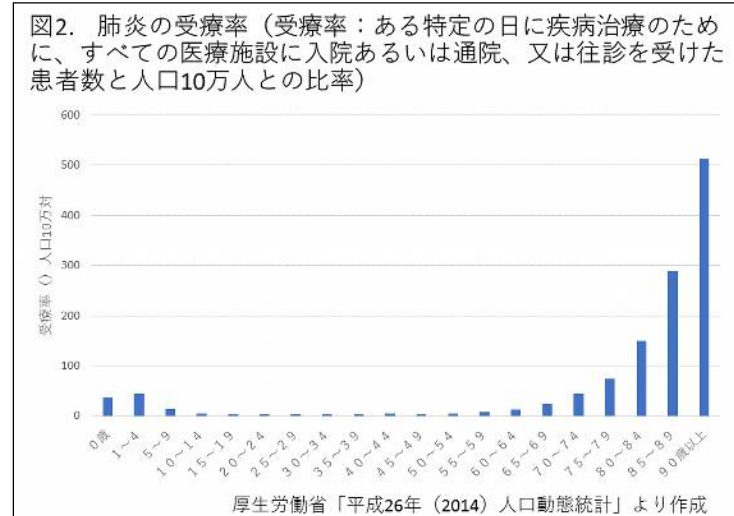
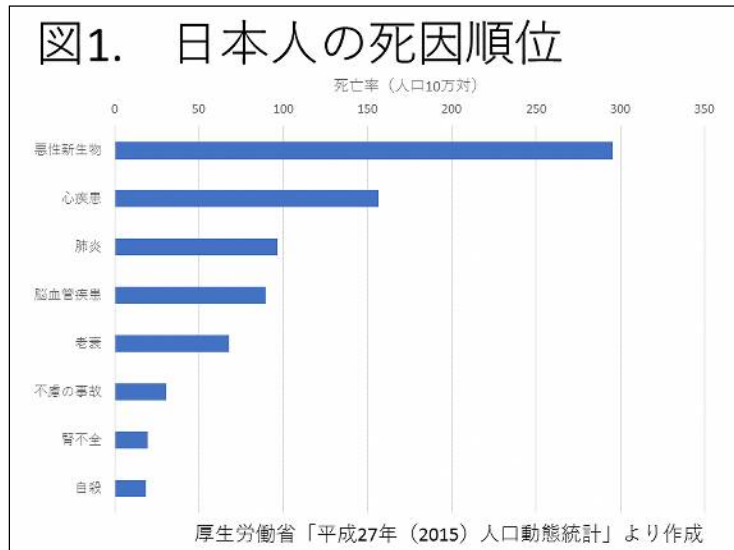
## 「肺炎の原因菌をどのように考えるか」

長崎大学大学院 第二内科教授  
迎 寛

### はじめに

肺炎は日本人の死因として第3位の重要な疾患です（図1）。特に高齢者において罹患率、死亡率ともに高い感染症ですが、お子さんや若い世代の健康な方でも罹患する可能性があり、社会全体としての対策が重要な感染症です（図2）。

肺炎の治療を行う上で重要なのは、原因菌の同定です。原因菌が判明した上で標的治療を行えば、無駄な抗菌薬を使うことなく、より確実に肺炎を治療することが出来ます。逆に、原因菌が不明な場合は、無効な抗菌薬を使ってしまう可能性があり、肺炎の治療に失敗してしまうかもしれません。治療の失敗を避けるために広域抗菌薬を乱用すれば、耐性菌の蔓延を助長すること



に繋がってしまい、社会全体に大きな損害を与えてしまうこととなります。このようなことを避けるため、原因菌が不明であっても、患者背景や病態、疫学的データから原因菌を推定し、治療薬を選択することが推奨されており、このような方法は経験的治療、いわゆるエンピリック治療と呼ばれています。市中肺炎の原因菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマなどが多く、また院内肺炎では MRSA を含む黄色ブドウ球菌や緑膿菌、クレブシエラなどが主体となります。エンピリック治療では、これらの菌を想定した治療ということになります。

## 原因菌の特定方法

ではまず始めに、原因菌の特定方法について述べたいと思います(表1)。肺炎と診断したらなるべく早く抗菌薬投与を開始したほうが良いですので、原因菌もなるべく短時間で判明することが理想的です。現在、迅速に原因菌を調べる方法で代表的

**表1. 呼吸器感染症の病原体別にみた検査の適応**

	塗抹・染色	培養・同定	血清抗体価	抗原検出	遺伝子検査	備考
一般細菌	○	◎	×	△	×	培養・同定が標準的。抗原検出が可能なのは肺炎球菌のみ。
肺炎マイコプラズマ	×	△	△	○	○	抗原検出(イムノクロマト法)と遺伝子検査(LAMP法)が有用。
肺炎クラミジア	×	×	△	×	×	抗体価による検査は慎重な判定が必要。
レジオネラ・ニューモフィラ	△	○	△	○	○	塗抹・染色はヒメネス染色が有用。培養にはWYDやBCYE-α培地を用いる。遺伝子検査(LAMP法)が有用。
インフルエンザウイルス	×	×	×	◎	△	遺伝子検査は新型インフルエンザが疑われる場合に実施

◎：標準的な検査法、○：有用な検査法、△：限定的に用いられる検査法、×：一般的に用いることがない検査法。

日本呼吸器学会「成人肺炎診療ガイドライン2017」p14. 表5を引用

なのがグラム染色です。グラム染色では色調の点からは青紫色に染まるグラム陽性菌とピンク色に染まるグラム陰性菌に分けられます。また、形態の点から、丸い形の球菌と、細長い形の桿菌に分けられます。更に、連鎖状かブドウの房状か、莢膜があるか、ムコイドを産生しているかなどにより、菌種を同定していきます。あくまで色調と形態から判断するために確実な同定は培養検査で行わなければいけません。経験を積むことでかなり正確に肺炎の原因菌となる菌種の推定を行うことが可能です。試薬も安価で、顕微鏡のほかは特別な機材も必要ないことも利点です。しかし、グラム染色にも弱点があります。まず、検査するための喀痰が得られないと検査自体が出来ませんし、痰自体も肺炎部位からではない場合、関係のない菌を検出してしまうこととなります。また、マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラといった非定型病原体もグラム染色では全く分かりません。

## 抗原検出法

このようなグラム染色の弱点をカバーするために最近用いられているのが抗原検査です(表2)。検査時間は15分程度と短く、尿の抗原検査ではレジオネラと肺炎球菌、咽頭拭い液の抗原検査ではマイコプラズマ、喀痰抗原検査では肺炎球菌を検出することが出来ます。特に検体が尿や咽頭拭い液であれば、喀痰がなくても検査ができますし、

特にグラム染色で分からない菌では抗原検査が大変有用です。欠点としては、レジオネラは複数ある血清型の I 型しか検出できず、I 型による感染が全体の約半数と最も多いとはいえ、残りの半数が検出できないとは問題となります。

咽頭拭い液によるマイコプラズマ抗原検査も感度が十分でないことが欠点と言えます。ただし、マイコプラズマに関しては、2016年4月より IMMUNO AG1 という高感度に、かつ、15分程度で検出可能な検査が施行可能となっています。

### 遺伝子検査法

マイコプラズマとレジオネラに関しては菌を遺伝子レベルで検出できる LAMP 法という検査があります (表 3)。検体は咽頭拭い液で、抗原検査よりも感度が高く、レジオネラも複数の血清型を検出できるの

が特徴ですが、検査時間が2時間程度かかるうえに特殊な機器を必要とするため、一般的なクリニックで行った場合は外部の検査機関に出す必要があります、結果が出るのに通常2-3日もかかってしまいます。

培養検査は菌を同定する上でスタンダードとなっている検査であり、薬剤感受性も判断することができます (表 1)。薬剤感受性検査に関しては、同じ菌が検出されても薬剤の効果は必ずしも同じではないため、適切な治療選択のためには必要となります。また、抗菌薬の開始後は感度が落ちてしまうため、抗菌薬開始前に検体を採取し、培養検査を行うことが重要です。肺炎で通常培養検査を行うのは喀痰ですが、特に入院の患者さんには血液検査も必ず2セット提出するようにしましょう。培養検査の欠点は時間がかかることです。培養検査を開始してから菌が同定できるまでに約2日間、薬剤感受性が分かるまでに約3日間かかりますが、最近では MALDI-TOF MS という方法を用いて菌の

表2. 現在市販されている肺炎関連の抗原検出法

病原体	検体	備考
肺炎球菌	尿、咽頭ぬぐい、喀痰	尿と呼吸器検体とで異なるキットが利用可能
レジオネラ・ニューモフィラ	尿	レジオネラ・ニューモフィラ血清型 1 のみ検出可能
インフルエンザウイルス	鼻腔ぬぐい	治療に反映させるためには、基本的に発症後 48 時間以内の実施が望ましい。
肺炎マイコプラズマ	咽頭ぬぐい	リボソーム蛋白を検出
RS ウイルス	咽頭ぬぐい	入院中の患者、乳児、パピリズマブ製剤の適用となる患者が適応
ヒトメタニューモウイルス	咽頭ぬぐい	成人の肺炎例はまれ。検出キットの保険適用は 6 歳未満。
アデノウイルス	咽頭ぬぐい	RS ウイルスと同時に検出可能なキットも市販されている。

日本呼吸器学会「成人肺炎診療ガイドライン2017」p15. 表6を引用

表3. 現在市販されている肺炎関連の遺伝子検査法

病原体	検体	備考
肺炎マイコプラズマ	咽頭ぬぐい	LAMP 法が保険適用あり
レジオネラ・ニューモフィラ	喀痰など呼吸器検体	LAMP 法が保険適用あり
百日咳菌	鼻咽頭ぬぐい	LAMP 法のキットが市販

日本呼吸器学会「成人肺炎診療ガイドライン2017」p16. 表7を引用

同定が約1日間短縮できるようになっています。

この他に従来から行われている同定方法として抗体検査があります(表1)。グラム染色や通常の培養法で検出が難しいマイコプラズマ、クラミドフィラ、レジオネラといった非定型病原体を検出することが可能ですが、病初期の抗体価だけでは診断が困難であり、発症から2週間以上経過してからの抗体価と比較するペア血清という方法で判断するために、診断に2週間以上かかるのが大きな欠点です。

このように原因菌の同定方法にはいくつかの方法がありますが、これらの方法を駆使しても、原因菌を同定できるのは症例全体の約半分程度とされており、直接的な同定法には限界があります。そこで、臨床的な特徴から原因菌を推定する方法が臨床ではよく用いられています。

### 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別

肺炎、特に市中肺炎の治療で問題となるのが、細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別です。細菌性肺炎であればペニシリン系薬を始めとするβ-ラクタム薬を主な治療薬として用いますが、マイコプラズマ等の非定型肺炎の場合にはβラクタム系は無効であり、マクロライド、テトラサイクリン、ニューキノロン系薬を用いる必要があります。そこで、呼吸器学会の肺炎診療ガイドラインでは細菌性肺炎と非定型肺炎を鑑別する方法を提案しており、基礎疾患の有無、年齢、症状、聴診所見、末梢血の白血球数で判断することを推奨しています(表4)。この方法は特に60歳未満の若年者のマイコプラズマ、クラミジア肺炎を鑑別するには有効な方法であり、感度が86%、特異度が88%と大変高い有効性が報告されています。

表4. 市中肺炎における細菌性肺炎と非定型肺炎大鑑別項目

- 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/μL 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。

日本呼吸器学会「成人肺炎診療ガイドライン2017」p13. 表4を引用

### 耐性菌リスクの判断

一方、院内肺炎や医療・介護関連肺炎では、緑膿菌、ESBL 産生菌、MRSA といった耐性菌が原因菌となっているかどうかを見極めることが広域抗菌薬で治療を開始するか、狭域抗菌薬で治療を開始するかを判断する上で極めて重要となりま

表5. 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 ≥ 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<sup>71)</sup>

日本呼吸器学会「成人肺炎診療ガイドライン2017」p41. 表5を引用

す。院内肺炎や医療・介護関連肺炎は市中肺炎以上に喀痰が得られない場合が多いため、耐性菌リスクを臨床的に判断することがやはり肺炎診療ガイドラインでは推奨されています（表5）。具体的には最近の抗菌薬使用歴、最近の入院歴、免疫状態、活動性から耐性菌リスクを判断することになりますが、これらの指標による判断が有効かどうかはまだ不明な点も多く、今後データが集積されることが望まれています。

### 網羅的細菌叢解析

最後に、私たちが行っている網羅的細菌叢解析についてお話します。これまで肺炎の原因菌の疫学的なデータは主に喀痰の細菌培養検査結果に基づくものでしたが、先程述べたようにこれで原因菌が判明するのは全体の約半数であり、残りの半数は不明とされてきました。そこで、私たちは肺炎患者さんの了解を得て気管支鏡検査を行い、肺炎局所の気管支洗浄液を回収し、この洗浄液に含まれる菌について、網羅的細菌叢解析法という手法を用いて菌の遺伝子の種類を同定し、更に複数の菌が同定された場合はそれぞれの菌が占める割合を調べ、どの菌が最も肺炎の原因となっているかを調査しました。その結果、従来培養検査で報告されていた肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマといった菌は同様の頻度で検出され、さらに、従来法に比べ嫌気性菌やレンサ球菌を多数検出することが出来ました。更に最近問題となっている誤嚥性肺炎では口腔内レンサ球菌がより多く検出されることも分かりました。これらの結果から市中肺炎や誤嚥性肺炎の治療における嫌気性菌やレンサ球菌の重要性がこれまで以上に高まり、今後の肺炎診療に大きな影響を与えるものと思います。

### まとめ

今日の話をもとにまとめますと、肺炎の治療では原因菌を同定、または推定することが極めて重要であり、同定作業には迅速に診断できるグラム染色や簡易抗原検査キットが有用で、確実な同定や薬剤感受性検査のためには培養検査が必須となります。これらの検査で原因菌が判明した場合には標的を絞った標的治療を行い、原因菌が不明な場合には臨床的診断法により非定型肺炎の可能性や耐性菌リスクを評価し、エンピリック治療を行います。また、肺炎の原因菌としてこれまで報告されていた菌に加えて嫌気性菌やレンサ球菌も重要であることを認識する必要があります。