

治療抵抗性肺炎

東京ベイ・浦安市川医療センター

総合内科 松尾裕一郎

監修：総合内科 呼吸器内科 江原 淳

分野：呼吸器

テーマ：治療

症例 70歳女性

主訴 発熱、倦怠感、咳嗽

現病歴 重喫煙歴、糖尿病の既往がある

ADL自立した70歳女性

来院3日前から発熱、倦怠感、咳嗽あり

改善に乏しいため当院受診

症例 70歳女性

既往歴 糖尿病

内服 メトホルミン、テネリグリプチン

社会歴 職業：主婦

飲酒：なし

喫煙：20本/日を現在まで50年間

アレルギー：なし

来院時所見

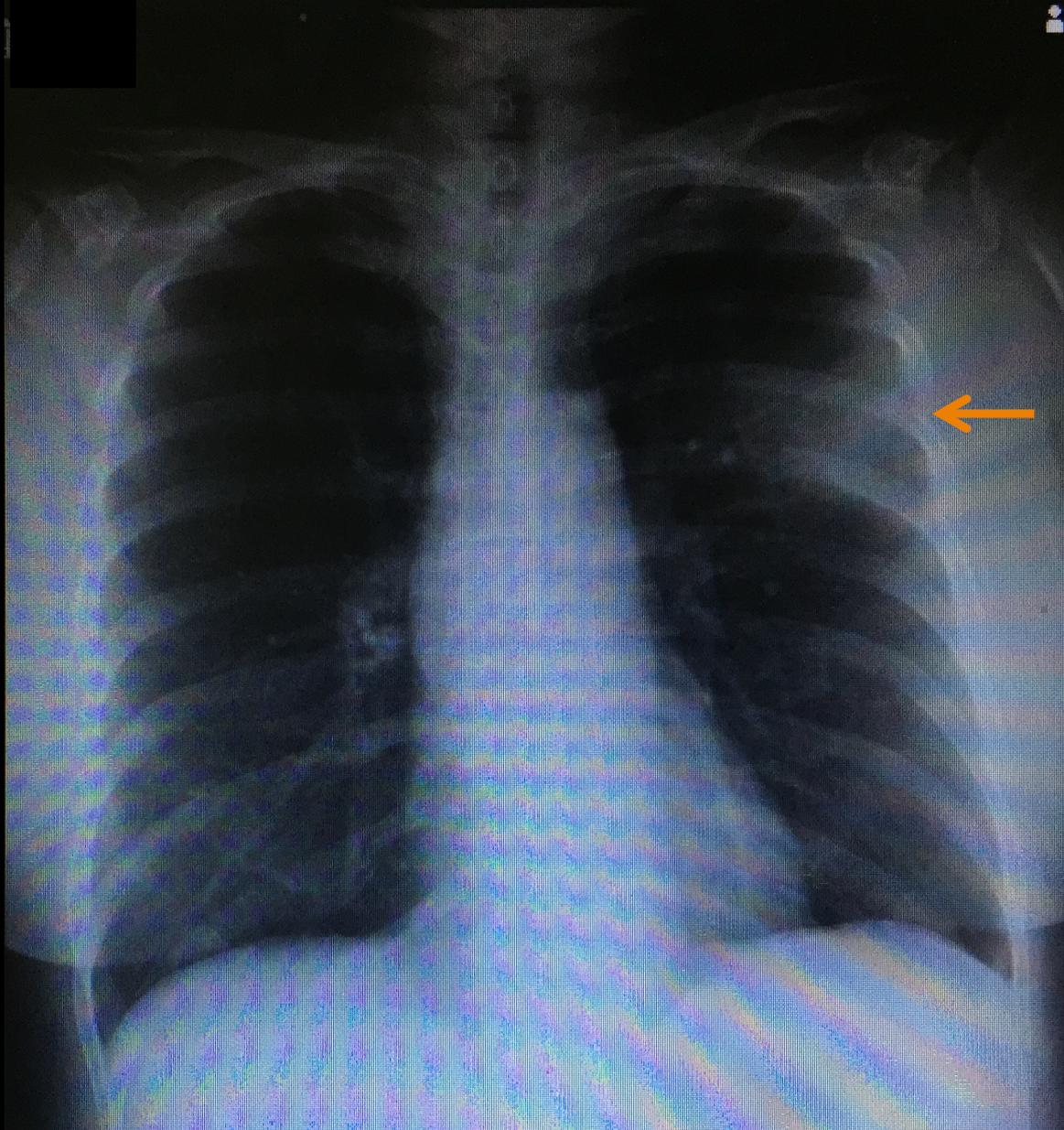
体温 38.0度 血圧 134/78mmHg 脈拍数 92bpm
呼吸数 16回/分 SpO2 96% (室内気)

頭頸部 結膜蒼白・黄染(-) 咽頭発赤・腫脹(-)
口腔内はやや不衛生 齲歯あり

胸部 左前胸部上部で吸気時のcoarse crackles(+)
心雑音(-)

腹部 平坦・軟 圧痛(-)

四肢 浮腫(-) 皮疹(-) 関節痛(-)



← 左上肺野に
浸潤影あり

入院後経過

市中肺炎として、抗菌薬治療開始

セフトリアキソン点滴 1g 24時間ごと

アジスロマイシン内服 500mg 24時間ごと

治療開始3日しても解熱せず、

咳嗽は持続し、喀痰量も増えている・・・

どう対応しますか？

治療抵抗性肺炎とは

治療抵抗性肺炎の原因

治療抵抗性肺炎へのアプローチ

治療抵抗性肺炎

通常の細菌性肺炎として治療開始したにも
関わらず、**順調に治癒しない**状態



順調な肺炎の経過とは？

指標	改善まで
頻脈、低血圧	2日
発熱、頻呼吸、低酸素血症	3日
咳嗽、倦怠感	14日
浸潤影	30日

J Infect. 2004;49:302-9

Respir Med. 1998;92:1137-42

Arch Intern Med. 1999;159:970-80

結局治療抵抗性肺炎とは？

治療開始後**72時間**で臨床症状が改善してこない場合、治療抵抗性肺炎の可能性を考える

具体的には・・・

- 治療開始後も症状が増悪し続ける場合
- 72時間経過しても臨床指標が安定しない場合

頻度は全市中肺炎の **15%**

治療抵抗性の場合、死亡率は **12.5倍**

(25% vs 2%)

Thorax. 2004;59:960-5

治療抵抗性肺炎の病態は？

- ① 治癒が遷延しているだけ
- ② 耐性菌・カバーできていない菌による感染
- ③ 肺炎の合併症（膿胸、肺膿瘍）
- ④ 細菌以外の感染
- ⑤ 非感染性の肺疾患

治療抵抗性肺炎の病態は？

- ① 治癒が遷延しているだけ
- ② 耐性菌・カバーできていない菌による感染
- ③ 肺炎の合併症（膿胸、肺膿瘍）
- ④ 細菌以外の感染
- ⑤ 非感染性の肺疾患

肺炎治癒に影響を与える因子

重症度

原因菌

患者背景

重症肺炎は治りにくい

安定化までの時間 中央値

(体温 : 37.8度以下、SpO2 : 90%以上、呼吸数 : 24回/分以下)

PSI Class I-III : **3日**

PSI Class IV : **4日**

PSI Class V : **6日**

PSI : Pneumonia Severity Index

起炎菌	48-72時間以内に		p値
	改善(n=1254)	改善なし(n=81)	
不明	656 (52%)	26 (32%)	0.006
肺炎球菌	288 (23%)	18 (22%)	0.88
レジオネラ菌	75 (6%)	17 (21%)	<0.001
誤嚥性肺炎	75 (6%)	5 (6%)	0.94
インフルエンザ菌	79 (6%)	4 (5%)	0.60
非定型菌 (レジオネラ以外)	57 (4%)	3 (4%)	0.71
その他グラム陰性桿菌*	9 (1%)	6 (7%)	0.03

* : 緑膿菌6、クレブシエラ3、大腸菌1、エンテロバクター1、エロモナス1

原因菌不明、レジオネラ肺炎は 治りにくい

Arch Intern Med. 2004;164:502-8

併存疾患があると治りにくい

状態	要因
COPD	咳嗽不良、気道クリアランス不良
アルコール依存	誤嚥、低栄養、好中球機能低下
神経疾患	誤嚥、咳嗽不良
心疾患	気道浮腫、リンパドレナージ不良
慢性腎臓病	免疫不全
悪性疾患	免疫不全、化学療法の影響
糖尿病	免疫不全
HIV	免疫不全

治療抵抗性肺炎の病態は？

- ① 治癒が遷延しているだけ
- ② 耐性菌・カバーできていない菌による感染
- ③ 肺炎の合併症（膿胸、肺膿瘍）
- ④ 細菌以外の感染
- ⑤ 非感染性の肺疾患

代表的な市中肺炎起炎菌

一般的なもの

Streptococcus pneumoniae(11.9%)

Klebsiella pneumoniae(6.3%)

Haemophilus influenzae(6.2%)

Moraxella catarrhalis(1.3%)

非定型菌

Mycoplasma pneumoniae(11%)

Chlamydia pneumoniae(13.4%)

Legionella pneumophila(1.1%)

耐性GNR

Pseudomonas aeruginosa(2.7%)

MRSA

Staphylococcus aureus(2.0%)

(MRSA含む)

細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別

- 1 年齢60歳未満
- 2 基礎疾患がない、あるいは軽微
- 3 頑固な咳嗽がある
- 4 胸部聴診所見が乏しい
- 5 喀痰が無い、あるいは迅速診断で原因菌が見当たらない
- 6 末梢血白血球数が10000/ μ L未満

1-5の5項目中3項目以上陽性	非定型肺炎疑い
2項目以下陽性	細菌性肺炎疑い
1-6の6項目中4項目以上陽性	非定型肺炎疑い
3項目以下陽性	細菌性肺炎疑い

※ただし、マイコプラズマ、クラミジア肺炎に対してのスコアであり、レジオネラ肺炎は考慮されていない

耐性菌



緑膿菌含むGNR感染リスク

最近の抗菌薬使用

最近の入院

免疫抑制状態

肺構造の異常（嚢胞性線維症、気管支拡張症、頻回に増悪するCOPD）

誤嚥の関与

併存疾患が多い（糖尿病、アルコール多飲など）

MRSA感染リスク

喀痰グラム染色でGPCが見える

以前にMRSAの定着がある

MRSA定着のリスクがある（末期腎不全、静注薬物使用者、MSM）

直近のインフルエンザ感染あり

90日以内の抗菌薬使用（特にキノロン）

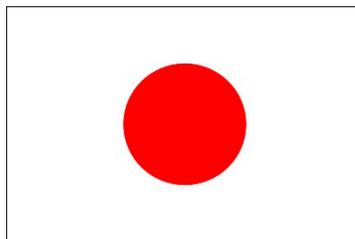
壊死や膿瘍形成を伴う

膿胸

HCAPにおける多剤耐性菌リスクファクター

1. 免疫抑制状態
2. 90日以内の病院入院歴
3. ベースのADL低下が中等度以上(Barthel index score 50未満)
4. 6ヶ月以内の抗菌薬治療

検出菌	0-1項目該当 (N=151)	2項目以上該当 (N=170)
腸内細菌科	4 (2.6%)	21 (12.4%)
緑膿菌	3 (2%)	19 (11.2%)
MRSA	0 (0%)	22 (12.9%)



日本におけるstudy
Clin Infect Dis. 2013;57:1373-83

治療抵抗性肺炎の病態は？

- ① 治癒が遷延しているだけ
- ② 耐性菌・カバーできていない菌による感染
- ③ 肺炎の合併症（膿胸、肺膿瘍）
- ④ 細菌以外の感染
- ⑤ 非感染性の肺疾患

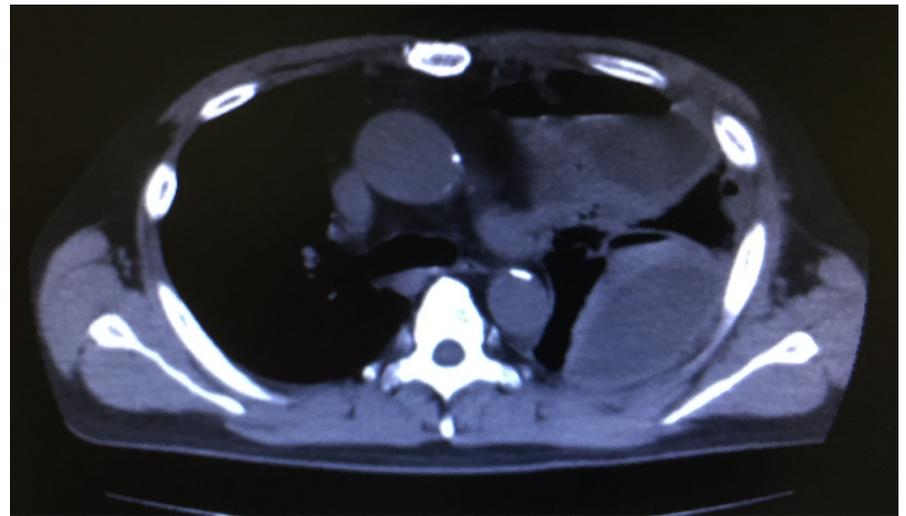
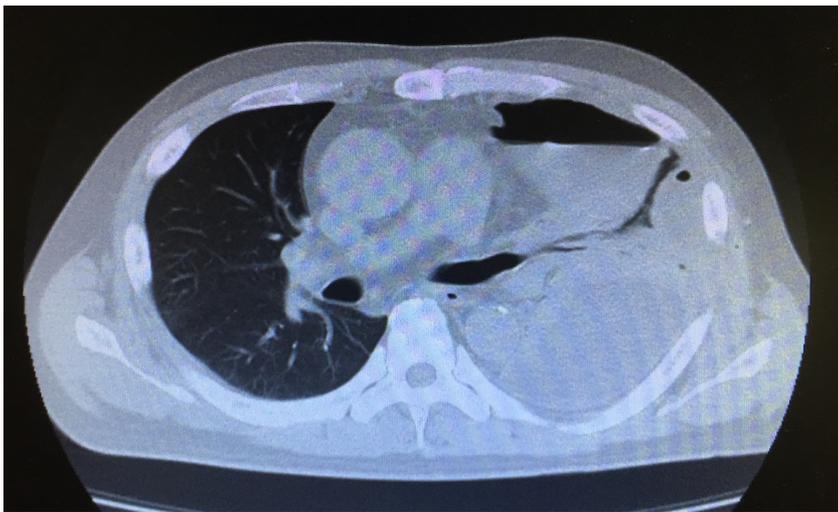
膿胸

糖尿病、免疫不全、GERD患者、アルコール乱用、
静注薬物使用者がリスクと言われる

Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:817-23

ただし上記リスクが無い患者でもしばしば見られる

治療には**ドレナージが必要**



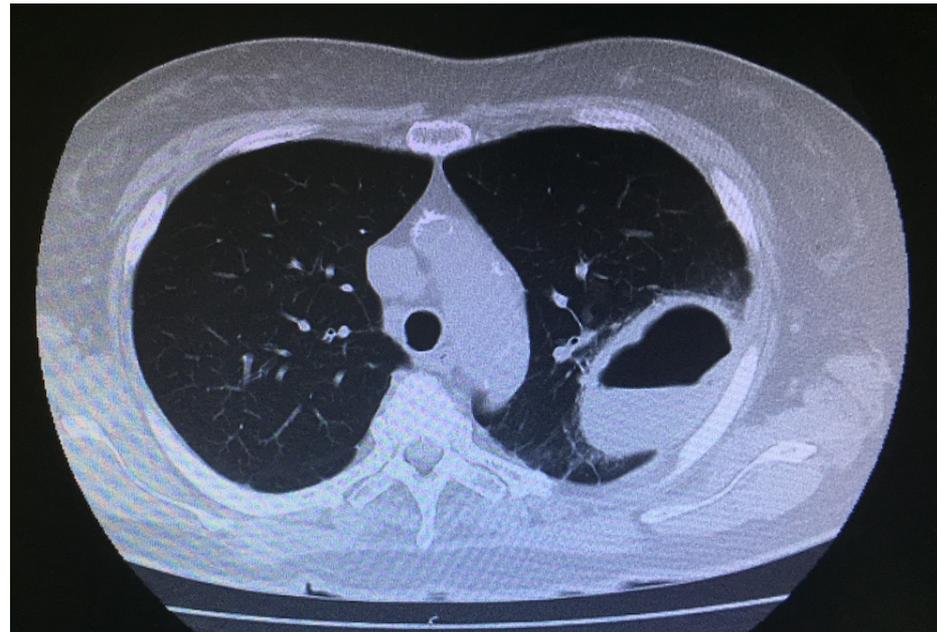
肺化膿症（肺膿瘍）

口腔内嫌気性菌が原因として多く、
誤嚥性肺炎の合併症として生じやすい

リスクはアルコール乱用、静注薬物使用、
意識障害患者、全身麻酔患者など

画像的に癒痕化するか
消失するまで、

**長期の抗菌薬治療が
必要**（数カ月程度）



治療抵抗性肺炎の病態は？

- ① 治癒が遷延しているだけ
- ② 耐性菌・カバーできていない菌による感染
- ③ 肺炎の合併症（膿胸、肺膿瘍）
- ④ 細菌以外の感染
- ⑤ 非感染性の肺疾患

細菌以外の感染

抗酸菌

結核

非結核性抗酸菌

ウイルス

インフルエンザウイルス

真菌

ニューモシスチス

アスペルギルス

クリプトコッカス

ムコール

ヒストプラズマ

その他

ノカルジア

アクチノマイセス

日本では、市中肺炎の**1%**は実は結核

Int J Antimicrob Agents. 2012;39:201-5

非感染性の原因

心不全

肺胞出血

小血管炎

びまん性肺胞障害

凝固異常

間質性肺疾患

特発性間質性肺炎

膠原病関連肺疾患

好酸球性肺炎（急性/慢性）

過敏性肺炎

薬剤性肺炎

悪性腫瘍

悪性腫瘍自体による陰影

腫瘍による閉塞性肺炎

癌性リンパ管症

治療抵抗性肺炎へのアプローチ

Step 1 治癒が遷延する要素は無いかな

Step 2 原因菌の再考、抗菌薬の再考

Step 3 肺炎の合併症は無いかな

Step 4 鑑別の見直し

武器となるのは胸部CT、気管支鏡・外科的肺生検

Step 1 治癒が遷延する要素は無いか

- 重症度、原因菌、患者背景を再評価
- 治癒遷延が許容できるなら、そのまま治療継続

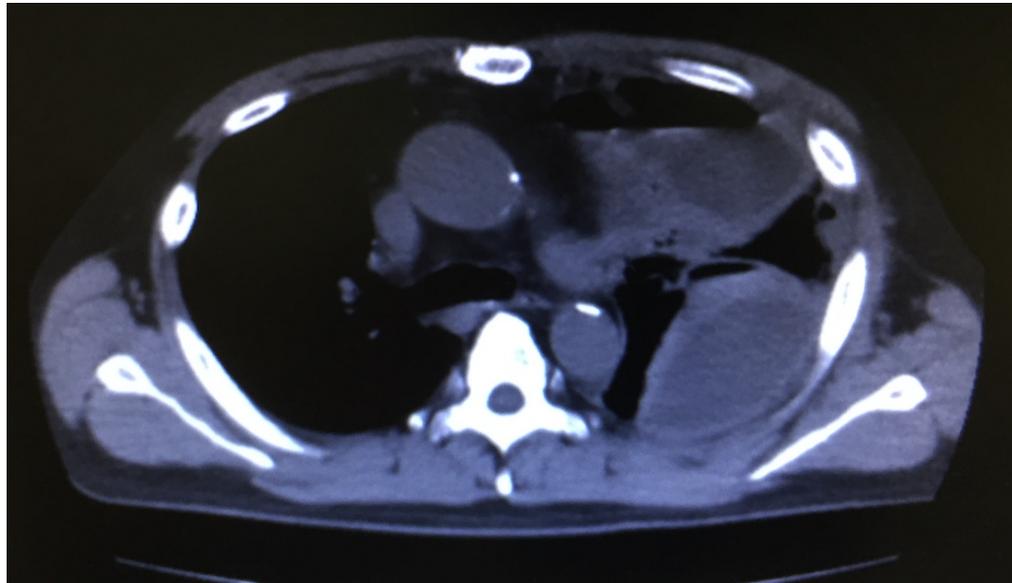
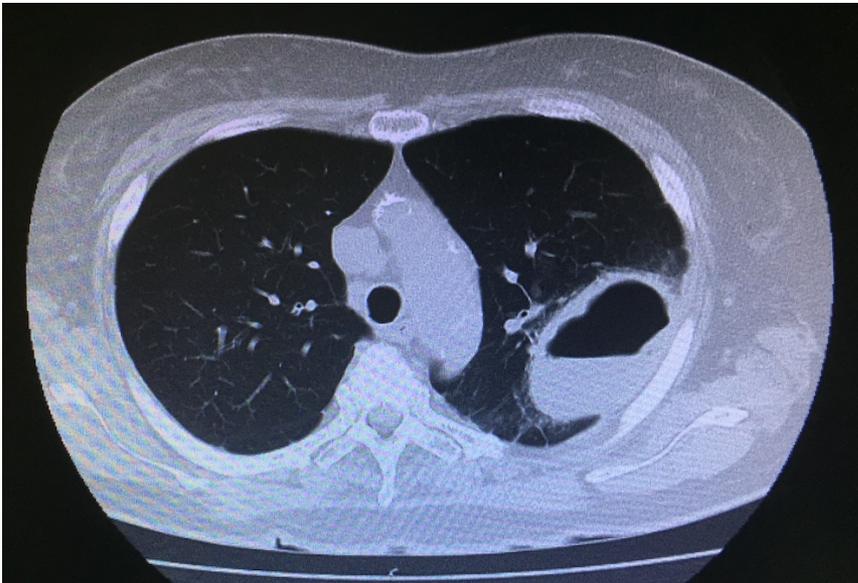
Step 2 原因菌の再考、抗菌薬の再考

- 培養結果の確認
- 非定型菌、耐性菌のカバーは必要か
- 抗菌薬の投与量、間隔の再確認
- 標準的抗菌薬治療を実施しているか
 - 標準的治療を実施しない場合、死亡率5.2% vs 6.8%
($p < 0.001$)

Arch Intern Med. 2009;169:1525-31

Step 3 肺炎の合併症は無いか

- 膿胸、肺化膿症の検索
- **胸部CT**が有用



Step 4 鑑別の見直し

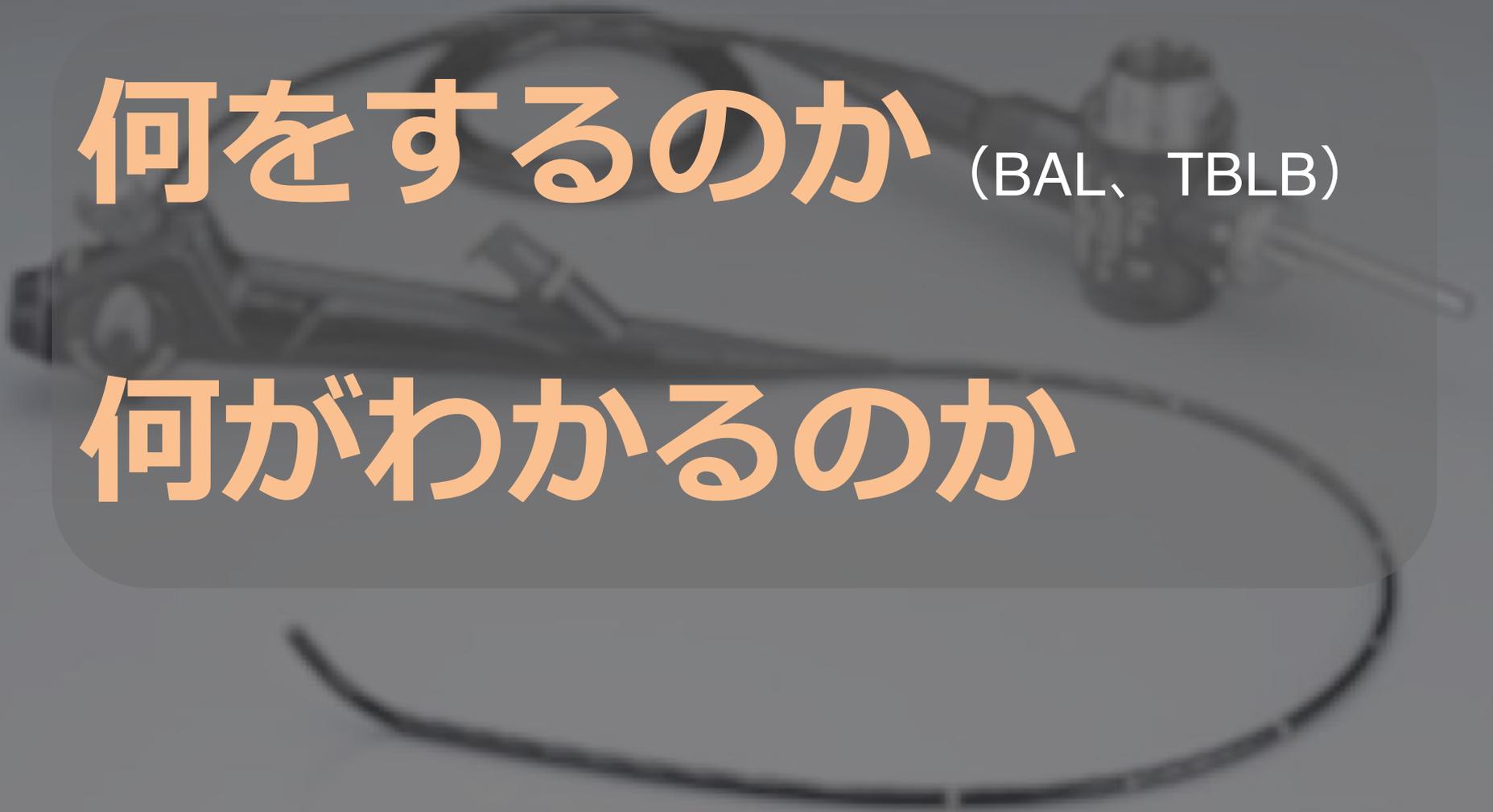
- 経過の**時間軸**は、細菌性肺炎として適切か
 - 通常の細菌性肺炎は、数日以内の経過で発症
- **免疫不全**の要素は無いか
 - 抗酸菌、真菌など感染性の原因の幅が広がる
- 感染性、非感染性に分けて鑑別を再考する

ここまで来ると、気管支鏡検査の実施が頭をよぎる・・・

気管支鏡検査

何をするのか (BAL、TBLB)

何がわかるのか



気管支肺胞洗淨（BAL）

末梢気道を生理食塩水で洗淨し、回収する

回収率30%以上が望ましい

回収率10%以下では、診断価値が大きく劣る

Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:1004-14

経気管支肺生検（TBLB）

鉗子を用いて病変部位から組織を採取する

BALの評価項目

肉眼的性状

正常

血性（肺胞出血）

乳び（肺胞蛋白症）

培養

一般細菌

抗酸菌

真菌

細胞分画

細胞診

非喫煙者の正常BAL細胞分画

マクロファージ	85%以上
リンパ球	10-15%
好中球	3%以下
好酸球	1%以下
扁平上皮細胞 線毛円柱上皮細胞	5%以下

BAL細胞分画異常から推定される疾患

リンパ球25%以上	肉芽腫性病変（過敏性肺炎、 過敏性肺炎、慢性ペリリウム肺） 非特異的間質性肺炎 リンパ球性間質性肺炎 特発性器質化肺炎 薬剤性肺炎 薬剤性肺炎 リンパ腫
リンパ球50%以上	非特異的間質性肺炎 過敏性肺炎
好中球50%以上	急性肺傷害 誤嚥性肺炎 何かしらの感染
好酸球25%以上	好酸球性肺炎（急性/慢性）
CD4/CD8 4以上	サルコイドーシス
肥満細胞1%以上 リンパ球50%以上 好中球3%以上 すべて	急性過敏性肺炎

特に診断的価値が高いのは、**好酸球性肺炎**（ほぼ確定）

BALが特に有効なもの

感染性

グラム染色、一般培養

細菌感染
真菌感染

抗酸菌染色、PCR、抗酸菌培養

結核、非結核性抗酸菌症

Grocott染色

ニューモシスチス肺炎

非感染性

肉眼的性状

肺胞出血、肺胞蛋白症

細胞分画

好酸球性肺炎

細胞診

悪性腫瘍

TBLBが特に有効なもの

感染性

結核

特に粟粒結核

真菌

アスペルギルス、クリプトコッカスなど

ウイルス

サイトメガロウイルス感染症

非感染性

悪性疾患

原発性肺癌、転移性肺癌、悪性リンパ腫

肉芽腫性疾患

サルコイドーシス

間質性肺疾患

特発性器質化肺炎、過敏性肺炎

気管支鏡の合併症

出血

検査全体の**0.83%**、TBLB実施の場合**1.9%**

Chest. 1991;100:1141-7

気胸

検査全体の**0.16%**、TBLB実施の場合**1-6%**

Thorax. 2013;68:i1-i44

呼吸状態の悪い患者では、事前の挿管も検討

ICU 治療抵抗性肺炎 62名

起炎菌判明 **72.6%** 58/62名が抗菌薬使用中

治療変更 **54.8%**

死亡率 **不変**



Chest. 2000;118:1739-46

ICU 人工呼吸器管理患者 原因不明の浸潤影 38名

診断確定 74%

治療変更 63%

死亡率 不変



症例に戻り . . .

喫煙、糖尿病など治癒が遷延する要素はあるものの、市中肺炎として適切な抗菌薬治療を実施しているにもかかわらず**72時間で解熱していない**
→**治療抵抗性肺炎**と判断

喀痰培養からは、有意菌は検出されず

その後も発熱が持続するため、
第5病日に**胸部CT**を撮影



その後の経過

胸部CTで左肺上葉に空洞形成、内部に液体貯留あり
→**肺化膿症**を合併

嫌気性菌のカバーも考え抗菌薬を
アンピシリン・スルバクタムに変更。

その後アモキシシリン・クラブラン酸の内服に
切り替え、画像的に膿瘍腔が消失するまで
合計3ヶ月の抗菌薬治療を要した

Take Home Message

治療抵抗性は、72時間で判断

治療抵抗性の場合、感染性、非感染性で鑑別を

CTは、鑑別の入口として重要

気管支鏡は、狙う疾患を意識して