

あなたも名医!

ジェイメド
jmed 104

監修

日本プライマリ・ケア連合学会感染症委員会
日本感染症学会学際化・国際化委員会

プライマリ・ケアのギモンに答える

感染症Q&A

INFECTIOUS DISEASE Q&A
FOR PRIMARY CARE

終末期の高齢者の肺炎，腎盂腎炎の 治療のポイントを教えてください

Answer

・終末期の肺炎には必ずしも抗菌薬が必要とは限りませんし、患者さんの苦痛が増える可能性もあります。

専門医B 次の質問ですが、「療養型病院へ転院してこられた患者さんは、その後に転院や入所をすることはなく、そのまま看取りになるケースが多いです。このような方が肺炎や尿路感染症を繰り返す場合の適切な抗菌薬の使用法を教えてください」というものです。この質問にクリアカットな答えはないのですが、私からは2つの点についてお話ししたいと思います。

本当に肺炎あるいは尿路感染症ですか？

専門医B 1つは、「その発熱は本当に肺炎あるいは尿路感染症ですか？」という点です。入院中の患者さんが誤嚥性肺炎や腎盂腎炎を起こしやすいのは事実です。しかし、きちんと治療・予防をしていればそんなに頻繁に再燃することは少ないと思います。となると「肺炎や腎盂腎炎を繰り返す」という場合に、実は別の熱源があるのではないかと考えるのが重要です。肺炎であれば、通常、咳が出たり、痰が絡んだりします。そのような呼吸器症状はあるでしょうか？ また胸部X線での陰性は、臨床症状に見合ったものでしょうか？ うっすらとした浸潤影を無理やりこじつけて肺炎ということにしていないでしょうか？ 陰影に一致して聴診でcrackleが聞こえると信頼度は高まります。腎盂腎炎はさらに診断が難しい病気です(詳しくはQ2を参照)。

肺炎、腎盂腎炎以外の熱源としてよくあるものとして、点滴ルート感染、偽痛風、薬剤熱、*Clostridioides difficile*感染症、褥瘡感染などがあります。これらは患者さんをその目で疑うと簡単に診断できますが、診察されていないと見逃されることがあります。発熱した患者さんは、面倒でもきちんと診察するように心がけましょう。

肺炎には必ず抗菌薬治療が必要ですか？

専門医B もう1つは「すべての肺炎に抗菌薬治療が必要なわけではない」ということです。日本呼吸器学会の成人肺炎診療ガイドラインでも2017年版から、院

内肺炎や医療・介護関連肺炎では、誤嚥を繰り返す場合や終末期、老衰の状態では、個人の意思やQOLを考慮したケアが必要ということになっており、これには抗菌薬を投与しないという選択肢も含まれています(Q1, 図1参照)¹⁾。肺炎に抗菌薬を投与しないというのは、ちょっと勇気が必要に感じるかもしれませんが、末期状態にある患者さんが肺炎を治療すると、また次の肺炎に罹患するリスクが生じます。つまり治療すればするほど、発熱の回数が増えてしまうというジレンマが生じます。抗菌薬を使用しなくても、解熱鎮痛薬やステロイドなどを使って、症状の緩和を行うことはできますから、患者さんにとっても苦痛の少ない選択肢と言えます。

PC医

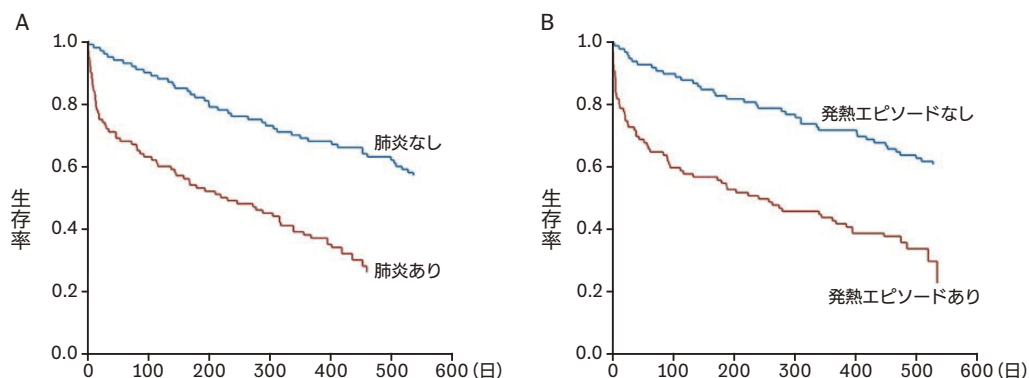
ありがとうございます。A先生からはいかがですか？

専門医A

はい、私も「抗菌薬治療をしない」という選択肢が十分ありうることを認識すべきだと思います。また、ADLが高く活躍されている100歳の方もいるため、人生100年時代では、単に年齢で判断するのではなく、個々の状態を考慮することが大切になります。

誤嚥に伴って起こる肺炎の中には、実は感染を伴わない化学性肺臓炎というカテゴリーが存在します。この場合は、抗菌薬治療を行わなくても自然に軽快する可能性があります。さらにADLの低い寝たきりの方や疾患終末期にある方については、終末期治療の考え方として、抗菌薬を投与せず「治療しない」という選択肢があることが非常に重要です。

先ほどの日本呼吸器学会のガイドラインの「個人の意思やQOLを考慮した治療・ケアを行うべき」という推奨についてですが、この根拠として、進行認知症高齢者(肺炎や発熱を繰り返すエピソードを持つ方々)に関する前向きコ



肺炎・発熱が起こると予後不良

図1 進行認知症高齢者の肺炎

A:肺炎の有無による予後の違い

B:発熱の有無による予後の違い

前向きコホート研究:肺炎を疑う225のエピソード

肺炎を発症した患者、発熱をきたした患者は、各エピソードから6カ月後の死亡率が47%、45% (文献2より作成)

誤嚥性肺炎の治療開始に、ペニシリンGやアンピシリンを使用できるか教えてください

Answer

・酸素投与が不要、もしくは投与していても数L程度の重症度で、可能であれば喀痰グラム染色で polymicrobial pattern でも「グラム陽性球菌 (gram-positive cocci ; GPC) 占拠率が高い場合」は選択肢になると考えます。

専門医A 次は「誤嚥性肺炎の初期治療について、ペニシリンGやアンピシリンで開始できるのはどのような場合か」という非常に臨床的な問いですね。私なりの答えとしては、まず臨床的な重症度が低いこと、具体的には酸素投与が不要、あるいは投与していても数L程度の軽症例が対象になります。また、可能であれば痰のグラム染色を行い、誤嚥に特徴的な“polymicrobial pattern” (多種類の菌が混在する像) でありながら、特にGPCが優位 (70~80%以上を占める) である場合、これらの薬剤が理論的な選択肢になります。

誤嚥に伴う3つの病態

専門医A まず前提として、「誤嚥＝抗菌薬治療」ではありません。誤嚥が起こった際の肺の変化には、大きくわけて以下の3つがあります。

- ① **化学性肺臓炎**：胃酸などを吸い込むことによる化学的な炎症。これは感染ではないため、本来、抗菌薬は不要です。
- ② **誤嚥性肺炎**：細菌感染を伴うもの。ここで抗菌薬が必要になります。
- ③ **窒息**：異物が詰まること。これは物理的に取り除く必要があります。

臨床現場では、誤嚥性肺炎を疑うと、市中であればアンピシリン・スルバクタム、院内であればピペラシリン・タゾバクタムといった、嫌気性菌を広くカバーする薬剤が選ばれがちです。しかし、私から言わせれば、研修医がルーチンでそれらの広域薬を選択するのは、「60点どころか30点」だと言えます。この3つの病態で抗菌薬が必要なのは原則②のみです。

薬剤選択の考え方

専門医A 誤嚥性肺炎の抗菌薬チョイスは、実はペニシリンGのような狭いものから、ピペラシリン・タゾバクタムのような広いものまで非常に幅広いです (図1)¹⁾。これをどう使いわけるかは、「重症度」と「起因菌の妥当性」の2軸で考えます (図2)。

超シンプル SBT/ABPC < TAZ/PIPC ???

市中
嫌気性菌

院内
嫌気性菌
+SPACE (抗緑膿菌)

PCG < ABPC < CEZ < CTRX < SBT/ABPC < TAZ/PIPC < VCM+TAZ/PIPC

図1 誤嚥性肺炎疑いの抗菌薬選択

SBT:スルパクタム, ABPC:アンピシリン, TAZ:タゾバクタム, PIPC:ピペラシリン, SPACE:セラチア・緑膿菌・アシネトバクター・サイトロバクター・エンテロバクター, PCG:ペニシリンG, CEZ:セファゾリン, CTRX:セフトリアキソン, VCM:バンコマイシン

多くの人は、誤嚥性肺炎の抗菌薬選択では超シンプルに、市中ならSBT/ABPC、院内ならTAZ/PIPCとしているが、それに疑問(???)を持つことが重要 (文献1より作成)

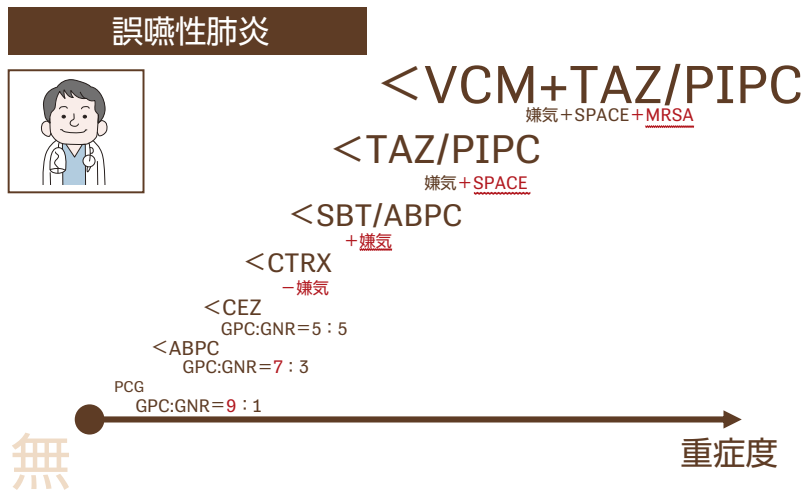


図2 重症度と想定される起因菌に基づいた抗菌薬選択

GNR: グラム陰性桿菌, PCG: ペニシリンG, ABPC: アンピシリン, CEZ: セファゾリン, CTRX: セフトリアキソン, SBT: スルパクタム, TAZ: タゾバクタム, PIPC: ピペラシリン, VCM: バンコマイシン, SPACE: セラチア・緑膿菌・アシネトバクター・サイトロバクター・エンテロバクター, MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

最近のChest誌に掲載された研究では、ルーチンの嫌気性菌カバーは、治療成功率に差がない一方でClostridioides difficile感染症 [Clostridioides difficile infection; CDI]を増やすという懸念が示されています²⁾。

重症度が低ければ、必ずしも広い嫌気性菌カバーは必要なく、グラム染色でGPCが目立つようなら、ペニシリンGやアンピシリン単剤でも十分に戦えます。ちなみに、座長が以前いらした舞鶴共済病院の古いマニュアルには、「誤嚥性肺炎にペニシリンG」としっかり記載されていました。今、時代は再びそこを見直すフェーズに来ていると感じます。

急性腎盂腎炎で、感受性がないはずの抗菌薬が効いてしまうわけを教えてください

Answer

・感受性検査上は「効かない」とされる抗菌薬でも、感染巣の特性、菌血症の動態、尿中での高濃度曝露、そして患者自身の免疫応答が組み合わさることで、臨床的・細菌学的に改善が得られることがあります。

「効いてなかったはずなのに良くなる」臨床の違和感

PC医 もう一つ、現場の先生方から非常によく聞かれる疑問があります。「セフトリアキソン(ceftriaxone; CTRX) は基質拡張型 β -ラクタマーゼ(extended-spectrum β -lactamase; ESBL) 産生菌には効かないはずなのに、なぜ患者さんが良くなることがあるのか」というものです。多くの先生が実際に経験して、不思議に感じている現象だと思います。

専門医C 確かに非常によくある質問ですね。具体的には、急性腎盂腎炎に対してCTRXで治療を開始し、解熱して全身状態や検査値も改善した後、培養結果で尿や血液からESBL産生*Escherichia coli*が検出される、というケースです。その後に培養を取り直しても菌が出てこない、という経験をされた先生も多いと思います。

菌血症は「持続的」とは限らない

PC医 確かに感受性結果だけを見ると、説明がつきにくいですね。

専門医C まず理解しておくべきなのは、腎盂腎炎に伴う菌血症は、常に持続しているわけではないという点です。多くの場合、菌血症は間欠的に起こります。特に尿管結石などで腎盂内圧が上昇していると、菌が血流に入りやすくなりますが、結石が動いたり、尿の流れが一時的に改善したりすると、菌血症自体が自然に収束することがあります。

PC医 つまり、感染症の宿主側の条件が変わるだけでも、経過は変わりうるということですね。

専門医C その通りです。抗菌薬だけが状況を変えているわけではありません。生理的な陽圧によって自然にドレナージが行われて、菌量が減っていくことがあるのです。

PC医 そうですね。「脱水」と誤診された急性腎盂腎炎による敗血症性ショックが、

抗菌薬なしで良くなるのを見たことがあります。

尿中での「圧倒的な薬物濃度」

- PC医** 尿中の薬物濃度の話をされる先生もいますが、それだけで菌血症が改善するのか、という疑問もあります。
- 専門医C** 確かに「尿中薬物濃度が高い」という説明だけでは、血液培養が陰性化する理由としては不十分に感じるかもしれません。ただ、尿路感染症では、感染の主戦場が尿路内にあります。多くの抗菌薬は腎排泄され、尿中では血中濃度をはるかに上回る濃度になります。感受性検査では耐性と判定されるESBL産生菌であっても、この非常に高い尿中濃度に曝露されることで、菌の増殖が強く抑えられ、結果として菌血症の再燃が起こらなくなる、という状況は十分に考えられます。ちなみにグラム陰性桿菌の場合、血液培養の再検査は不要であるとされています¹⁾。

臨床研究が示す「重症度」の重要性

- PC医** 実際のデータとして、この現象を支持するものはありますか。
- 専門医C** あります。ESBL産生*E.coli*菌血症患者を対象とした神戸大学病院における後方視的観察研究では、セフメタゾールとカルバペネム系の治療効果を比較しています。カルバペネムのほうが患者の重症度が高い傾向があったものの、死亡率と治療成功率についてはセフメタゾールとカルバペネム系で差がなかったことが示されています²⁾。
- PC医** つまり、「重症でなければ、最初からカルバペネムが必要とは限らない」ということですね。
- 専門医C** その通りです。この研究は、「ESBLだから即カルバペネム」という単純な思考に一石を投じています。初期治療においては、それほど厳密な抗菌薬選択をする必要はないのです。治療の開始前にきっちり培養検査を提出する文化を根付かせることで、適切なdefinitive treatment(最適治療)ができると考えます。

抗菌薬は「治している主役」ではない

- PC医** 最終的に、この話から何を学ぶべきでしょうか。
- 専門医C** 抗菌薬は非常に強力な治療手段ですが、病気を治しているのは抗菌薬だけではないということです。患者さん自身の自然な免疫応答やドレナージなど、複数の要素が組み合わさって回復が得られます。抗菌薬はあくまで、その流

Answer

・忙しくても頑張ってやったほうが、診療は楽しくなりますよ。

専門医B 次の質問に移ります。今回はユニークな質問を多く頂いておりましたが、その中に「グラム染色は、やはり忙しい外来でもやるべきなのか？」というものがありました。これはなかなか難しい質問ですね。直接の答えになるかはわかりませんが、関連する研究を1つご紹介したいと思います。

VAPを題材に検証されたグラム染色の有用性

専門医B 今年(2022年)の4月にJAMA Network Openに掲載された、大阪急性期・総合医療センター救急診療科の吉村旬平先生らによる研究があります¹⁾。テーマは人工呼吸器関連肺炎(ventilator-associated pneumonia; VAP)についてです。「VAPに対してグラム染色を行うのと、ガイドライン通りに治療するのではどちらがよいのか」という、臨床現場で非常によくある疑問を丁寧

に検証した研究です。ラストオーサーには統計の専門家である森本剛先生が入られています。私もワークショップで教えを受けたことがありますが、非常に素晴らしい先生です。こうした専門家のバックアップがあるため、研究デザインも非常に洗練されており、質の高い研究となっています。内容は、多施設共同オープンラベル非劣性ランダム化比較試験です。

この研究のPICO [P: Patient (患者), I: Intervention (介入), C: Comparison (比較), O: Outcome (結果)] 表との整合性ですが、VAPの経験的治療において、「グラム染色に基づいた抗菌薬選択」と「ガイドライン通りの治療」を比較し、14日目の臨床反応(clinical response)をアウトカムとして設定しています(表1)。

表1 GRACE-VAP 試験

- 多施設共同オープンラベル非劣性ランダム化比較試験
- P: VAPの経験的治療
- I: グラム染色に基づいた抗菌薬選択
- C: ガイドラインに沿った広域抗菌薬
- O: 14日目の臨床的反応

結論から申し上げますと、有意差はありませんでした(表2)。非劣性試験で

すので「劣っていない」という結果ですが、特筆すべき点は、緑膿菌用などの広域抗菌薬の使用量が、グラム染色群では約3割減少していることです。また、長期死亡率に関しても、むしろグラム染色群のほうが低い傾向にあるという結果が出ています。

表2 結果

14日目の臨床的反応	71.8% vs. 76.7%
抗緑膿菌薬	30.1%減少 (95%CI, 21.5~39.9%)
抗MRSA薬	38.8%減少 (95% CI, 29.4~48.9%)
28日間累積死亡率	13.6% vs. 17.5%

忙しい現場でグラム染色を実践するために

専門医B

さて、最初の「忙しいときにどうするか」という質問に戻ります。たとえば、当直明けの研修医から「忙しくてグラム染色ができませんでした」と言われたら、私も「そうだよな、お疲れ様」と声をかけます。超多忙な一般外来や救急外来 (emergency room ; ER)、特に夜間などは、その場を乗り切るだけで精一杯という状況はあると思います。しかし一方で、患者さんの視点に立つと、「たまたま忙しい時間帯に来院したために、グラム染色に基づいた適切な治療を受けられない」ということになってしまいます。それでよいのか、という問題は残りますよね。

実は私のいた病院でも、ERでなかなかグラム染色を実施してもらえなかったため、自動グラム染色機を導入したことがあります。この機械は約200万円もするもので、通常は検査センターなどで100検体単位の処理をまとめて行うために使われます。それをあえて、たった1検体のためにERで使うという試みを行いました。この機械は、検体をセットしてボタンを押すだけで染色が完了するため、手間は一切かかりません。それにもかかわらず、結局ERでのグラム染色実施数は増えませんでした。このことから、「手間がかかるからできないわけではない」ということがわかりました。これは非常に貴重な経験でした。

もうひとつの視点として、「すべてのグラム染色を医師1人が行わなければならないのか」という点があります。やはり、チーム全員で取り組むのがよいのではないのでしょうか。自分一人で牽引していくのもよいですが、皆で分担するほうが持続可能です。院内で体制を整え、忙しいときでもグラム染色が実施できるようなシステムをつくっていくことが重要だと考えます。

少し余談になりますが、先日流れてきたニュースを皆さんご覧になりました