

●肺炎の予防

ワクチンによる予防
 高齢者や基礎疾患を持つ人への予防

- インフルエンザワクチンを毎年接種しましょう
- 肺炎球菌ワクチンの適応がある人は必ず接種しましょう

インフルエンザワクチン

- 生後6か月以上の全国民がインフルエンザワクチンを接種する必要があります。とくに、65歳以上の高齢者、65歳未満でも慢性の基礎疾患を持っている人は接種すべきです。
- 毎年冬季のインフルエンザ流行前(10月以降)には、速やかに最寄りの医療機関でインフルエンザワクチンを接種しましょう。

①インフルエンザワクチンを接種することによって、インフルエンザを発病する人を約50%減らし、インフルエンザが原因で死亡する人を約80%減らす効果があります。

②高齢者や基礎疾患を持っている人は、重症化し、死亡することもあるため、毎年流行前にインフルエンザワクチンを接種して予防する必要があります。

③身近な高齢者や基礎疾患を持っている人に感染させ、重症化させないためにも、健康な人もインフルエンザワクチンを接種しましょう。

【図1】インフルエンザの症状

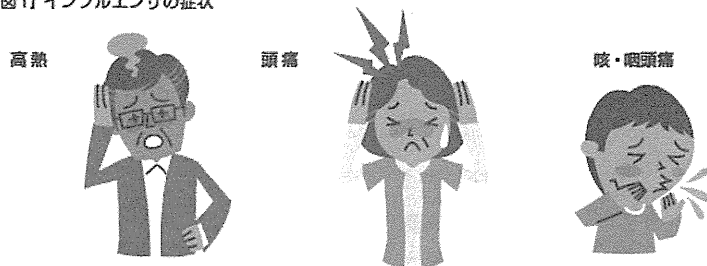
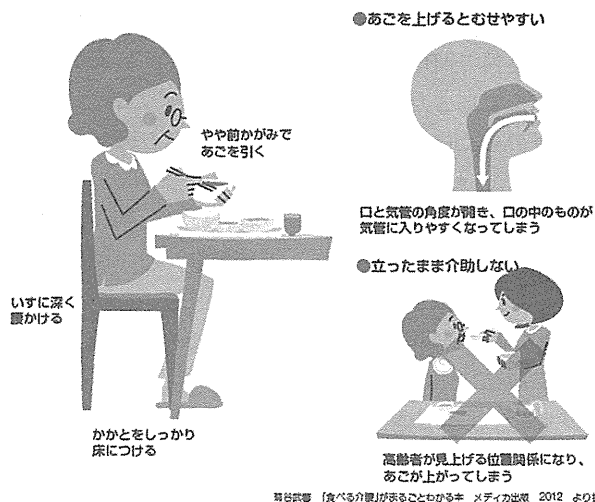


図 1 一般向け冊子に記載されているインフルエンザワクチンの推奨記事(上図)と症状に関する説明のイラスト(下図)



舞台芸術「食べる介助」がわかることわかるキ メディア出版 2012 より転載

図 2 食事のときの注意

●咳エチケット

咳やくしゃみからウイルスが他の人にうつらないようにする咳の方法、マナーが咳エチケットです¹⁰⁾。



図 3 咳エチケットの説明図

菌薬の投与による耐性菌の増加にもつながるため、肺炎を予防することを目的としてストップ肺炎キャンペーンを実施することになった。

ストップ肺炎キャンペーンの目的は、先にも述べたごとく、高齢者の QOL の向上、維持であり、肺炎で亡くなる人の絶対的な数を減らすことではなく、「健康寿命の延長」である。また、肺炎に罹患した場合には、迅速な診断と適正な抗菌薬使用を進めるために、ガイドラインの普及も目指している。

3 ストップ肺炎キャンペーンの方法と内容

日本呼吸器学会で、ストップ肺炎推進のための

啓発用ツールを作成し、ホームページに、「一般の方向け WEB 版 (http://www.fa.kyorin.co.jp/jrs/guidelines/stop-haien_general.pdf)」として、肺炎の予防や早期発見に役立つ内容を盛り込み、また「医療従事者向け WEB 版 (http://www.fa.kyorin.co.jp/jrs/guidelines/stop-haien_medical.pdf)」として、肺炎の予防や診断と治療に役立つ内容を掲載した。また、冊子物（一般の方向け、医療従事者向け）も準備し、配布している。

一般向けでは、表 1 のような内容を、また医療者向けには表 2 のような内容を含み、かつ WEB 版では、記載内容についてのエビデンスを付記して、エビデンスベースであることを示してある。

肺炎を見つけるために

●かぜ症状に続いて以下のような症状がみられたら、医療機関を受診しましょう。



図 4 肺炎の早期受診に向けての啓発

4 肺炎罹患を減らし、健康寿命を延ばすための肺炎の予防

1) ワクチン

十分なエビデンスがある場合、ワクチンで予防可能な感染症はワクチンで予防することが望ましい。現在、使用可能な肺炎のワクチンとしては、肺炎球菌ワクチンと季節性インフルエンザワクチンがある。

①季節性インフルエンザワクチン

インフルエンザは、高齢者においては続発性の肺炎を誘発し、冬季に超過死亡を増加させることが知られている。そのため、本キャンペーンでは、図1に示すような推奨とその説明が一般向けに行

われている。

季節性インフルエンザワクチンは、高齢者対象とした研究で、インフルエンザの発症を50%減少させ、インフルエンザによる死亡を80%減少させるという報告があり、日本でも老人福祉施設や病院に入院している高齢者を対象とした研究で有効性が評価されているため、インフルエンザワクチンの接種を高齢者、ハイリスク者およびその同居者に推奨している。

②肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌は、肺炎の原因菌の1/4~1/3を占め、菌血症を伴えば、予後は不良となる。肺炎球菌ワクチンは、現在23価肺炎球菌荚膜ワクチンがあり、65歳以上の高齢者およびリスクのある人への接種が保険で認められている。接種は5年ごとに

可能で、副反応も許容範囲である。

インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種による効果を検証した研究で、肺炎球菌性肺炎の発症、すべての肺炎の発症、肺炎球菌性肺炎による死亡を抑制したというエビデンスに基づいて、両ワクチンの接種を推奨している。

2) 栄養と摂食への配慮

70歳以上の高齢者の7%が低栄養状態であり、女性より男性に多く、特に高齢者のみの世帯で低栄養は起こりやすくなる。低栄養になると、肺炎に罹患しやすく、重症化しやすくなるため、栄養とバランスのとれた食事の工夫が必要である。

高齢者の肺炎の多くは誤嚥によって起こっている。したがって、誤嚥を予防する食事の工夫と口腔衛生は肺炎の罹患頻度を減少させる。そのため、わかりやすいイラストを取り入れて、摂食時の姿勢などを説明してある(図2)。

3) その他の予防のための推奨事項

一般向けには、ワクチンや摂食の注意のほか、一般的な感染症の予防や喫煙についても記載されている。

感染症の予防には、手洗い、うがい、咳エチケットの遵守が勧められている(図3)。

喫煙と肺炎の関係については、疫学的データとして、「タバコを吸っている人は、吸っていない人の2倍肺炎にかかりやすくなります」や「タバコ

を止めると、タバコを吸い続けている人に比べ肺炎にかかる率も、肺炎で亡くなる率も低くなります」などの説明があり、禁煙を強く勧めている。

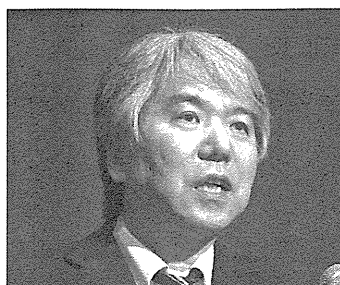
5 診断と治療

肺炎は早期発見、早期治療が原則であり医療者、一般の人両方に向けて早期の受診と診断を促している(図4)。また、特に高齢者では、肺炎患者の20%に発熱がみられないなど、典型的な症状が出にくい点も注意が必要である点として記載されている。

治療については、医療者向けに、これまでの日本呼吸器学会の各種ガイドラインをコンパクトにまとめ、選択すべき抗菌薬を提示している。

◆文献

- 1) 日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎(NHCHP)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: 日本呼吸器学会, 2012.
- 2) ストップ肺炎キャンペーンのお知らせ. 日本呼吸器学会ホームページ. (http://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=63)
- 3) 日本老年医学会, 編. 高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン: 人工的水分・栄養補給の導入を中心として. 東京: 日本老年医学会, 2012.



結核

演者

大阪大学医学部附属病院感染制御部教授

朝野 和典

生物学的製剤使用中の結核の特徴

生物学的製剤の投与時において、治療上および予後に関して最も注意が必要な呼吸器感染症は結核である。結核は初回感染の場合、感染後3ヵ月～2年以内に発病するが、インフリキシマブ使用例で結核を発症した症例の半数が3ヵ月以内に発症しているという報告¹⁾もあり、生物学的製剤使用中に発症する結核は再感染ではなく再燃であると考えられてきた。結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)は空気感染により肺胞領域までたどり着き、肺胞マクロファージ内で増殖して肉芽腫を形成する。多くの場合は肉芽腫の中に結核菌が閉じ込められて冬眠状態となり、結核の発病には至らないが、肉芽は腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)やインターフェロン(IFN)- γ などのサイトカインによって維持されているため、TNF α 阻害薬の影響で肉芽が破たんし結核菌が再活性化するという考え方である。本来結核は初回感染で発病する例は5%にすぎず、残りの95%はほとんどが冬眠状態の「潜在性結核」である。そのうち90%は発病せずに一生を終えるが、5%は二次結核を発病する。その際、HIV感染や糖尿病、生物学的製剤の使用などがあると二次結

核への再燃率が上昇するといわれている。

成人の結核が強い感染力を有するのは、成人は強い細胞性免疫を獲得しているため、免疫応答によって肉芽腫を壊死させ、それにより形成された結核性空洞からの結核菌の経気道性散布による。小児の場合はまだ免疫が成立していないため、結核菌は血流に乗って肺尖部で冬眠状態に入るが、その前に全身に播種されることにより粟粒結核や肺外結核、結核性髄膜炎を起こしやすくなる。生物学的製剤による免疫抑制時の結核は小児型の結核に類似しており、肺外結核が多いと考えられている。

結核の疫学

わが国の結核罹患率は年々減少傾向にあるものの、先進欧米諸国に比べていまだに多く、結核の中等度蔓延国と認識されている。日本全体では10万人対16.1であるが地域差があり、大阪府が10万人対26.4と最も多い(2013年現在)。生物学的製剤使用による結核の発症率は0.1%前後であり一見少ないように思われるが、一般人口における0.02%に比べると5倍の頻度である。

近年、独立行政法人国立病院機構を中心としたNinJa (National Database of Rheumatic Diseases by

iR-net in Japan)というデータベースが構築され、わが国のRA患者における結核罹患率が正確に把握できるようになりつつある。NinJaの登録数は現在1万人を超えている。NinJaによると、性別・年齢補正を行って算出したRA患者における結核の標準化罹患比(SIR)は3.99であり、一般人口に比べ約4倍高いことが明らかになった。生物学的製剤の使用により、結核罹患率はさらに増加することが示唆されている。一方で、2003年は0.5%であった生物学的製剤の使用頻度は2011年には22.1%に増加しているものの、2003～2011年のRA患者における結核罹患率は抑制されており(図1)、結核の予防が可能になっていることが示唆される。生物学的製剤投与時のRA患者においては、結核罹患リスクが特に高いことを認識することが重要である。結核は疑いさえすれば決して診断が困難な感染症ではなく、治療可能な疾患であり、RA患者が感染徴候を呈した場合には、常に鑑別に挙げておくべきと考えられる。

「化学予防」から「潜在結核治療」へ概念は変遷している

結核の治療は、イソニアジド(INH)とリファンピシン(RFP)に、初期2ヵ月のピラジナミド(PZA)とエタンブトール(EB)もしくはストレプトマ

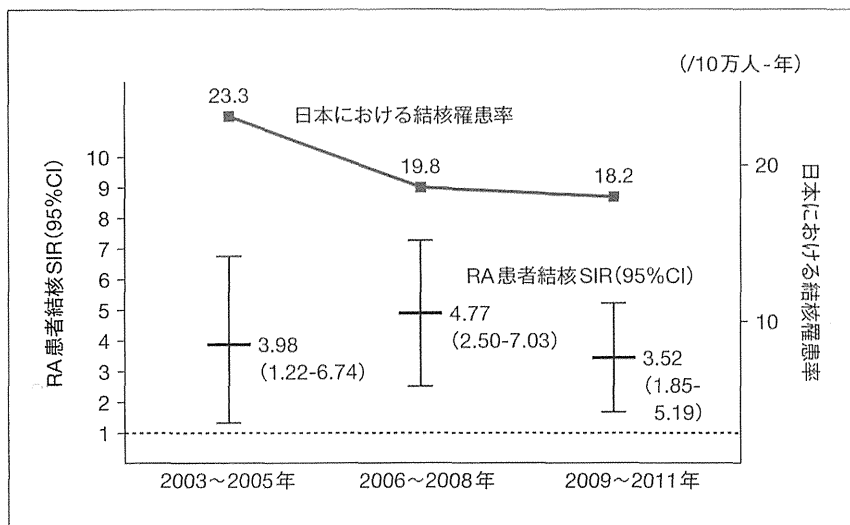


図1 わが国のRA患者における結核SIRの推移 (NinJa2003 ~ 2011年—結核予防会結核研究所データとの比較—)

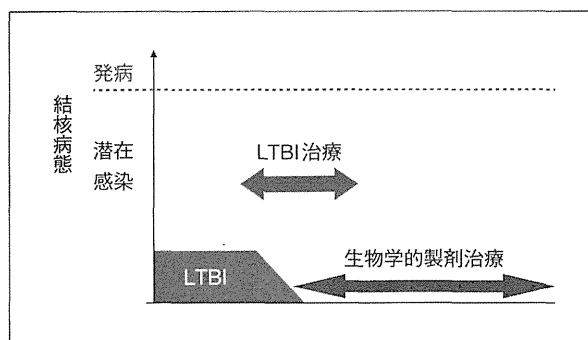


図2 LTBI治療の概念

結核感染リスクが高い患者では、TNF 阻害薬開始3週間前よりイソニアジド(INH)内服(原則として300mg/日、低体重者には5mg/kg/日に調節)を6~9ヵ月行う。

イシン(SM)を使用して全治療期間を6ヵ月間とする4剤併用療法が「標準治療」とされている。標準治療が行えない場合には9ヵ月、糖尿病などがある場合は1年に投与を延長する。

潜在性結核(latent tuberculosis infection: LTBI)に対しては、以前は結核を予防する「化学予防」という考え方であったが、現在は「潜在結核治療」という概念に変化している。結核の場合には耐性化を防ぐため4剤併用療法が行われているが、LTBIの場合

は、少数の結核菌が潜伏状態にあると考えられるため単剤治療でもよいとされ、INH 6~9ヵ月またはRFP 4ヵ月の単剤投与が行われている。生物学的製剤投与の前には、胸部レントゲンあるいは胸部CTとツベルクリン反応(tuberculin skin test: TST)もしくはインターフェロン- γ 放出試験(interferon-gamma release assay: IGRA)を行い、LTBIが疑われた場合は生物学的製剤開始の3週間前よりINHを内服し、生物学的製剤投与

に先行してLTBI治療を行う(図2)。

今後の課題

今後の課題として、LTBI治療中の再感染が議論されている。また、免疫抑制状態におけるIGRAのクオンティフェロン(QFT)とT-SPOTの診断精度の比較検討が行われている。

免疫抑制状態の宿主においてQFTとT-SPOT、TSTを比較した試験では、TST陰性者のなかにもT-SPOTあるいはQFT陽性患者があり、IGRAは精度、感度、特異度ともにTSTよりも良好であることが示された²⁾。この検討はBCGの接種を行っているスペインの報告であり、わが国の状況と近いデータであると考えられるが、本論文ではIGRA単独による鑑別安全性はまだ明確ではないという理由でTSTの併用を推奨している。

また、TNF α 阻害薬治療中にT-SPOTで4症例が陽性転化したことが報告されており³⁾、いずれもLTBI治療により発病は抑制されている³⁾。また、胸部X線、TST、IGRAのいずれかでLTBIを疑われた12例に対してLTBI治療とTNF α 阻害薬治療をいっつつ、IGRAの経過を検討したところ、病態と関係なくIGRAが変動したことが報告されている⁴⁾。IGRAは変動が大きいため、結果の解釈が難しいとされ、治療途中におけるIGRA陽性転化によって結核菌感染の有無を判断することは困難であるといえる。

TNF α 阻害薬治療を受けたRA患者242例のIGRAを経時的に測定した検討⁵⁾では、4名が結核を発病したが、うち3例はベースラインのQFTも陽性であった。ところが、TSTもQFTも両方陰性の患者のうち5例がその後結核を発病し、ベースライン陰

性の患者からも発病がみられた。このことから、特に結核の感染リスクの高い地域では、最初だけではなく、治療期間中のIGRAによる経過観察も必要なのではないかと考えられる。その適正なタイミングと方法については今後の検討課題である。

[文献]

- 1) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al : Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* **345** : 1098-1104, 2001
- 2) Mínguez S, Latorre I, Mateo L, et al : Interferon-gamma release assays in the detection of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis scheduled for anti-tumour necrosis factor treatment. *Clin Rheumatol* **31** : 785-794, 2012
- 3) He D, Bai F, Zhang S, et al : High incidence of tuberculosis infection in rheumatic diseases and impact for chemoprophylactic prevention of tuberculosis activation during biologics therapy. *Clinical and Vaccine Immunology* **20** : 842-847, 2013
- 4) Scrivo R, Sauzullo I, Mengoni F, et al : Serial interferon- γ release assays for screening and monitoring of tuberculosis infection during treatment with biologic agents. *Clin Rheumatol* **31** : 1567-1575, 2012
- 5) Chen DY, Shen GH, Chen YM, et al : Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNF α inhibitors : the utility of IFN γ assay. *Ann Rheum Dis* **71** : 231-237, 2012

院内肺炎

朝野和典 大阪大学感染制御部

専門医からのキーマッセージ

- 院内肺炎は、国によってその対象となる患者が異なる。
- 薬剤耐性菌の頻度および予後の程度から、院内肺炎と医療・介護関連肺炎(NHCAP)は共通点がある。
- 高齢者の肺炎や院内肺炎では、まず患者自身の意思を尊重した治療を優先すべきである。
- 薬剤耐性菌の予測される患者には、初期に広域の抗菌薬を選択し、細菌学的検査や臨床症状から de-escalation, すなわち狭域の抗菌薬への変更を行う。

院内肺炎の対象患者は、国によって異なる

院内肺炎とは、入院 48 時間以降に発症する肺炎である。しかし、その国の医療制度によって、入院している患者の質が異なることには注意が必要である。端的にいえば、その国の人口に対する病床数によって、入院して治療する患者の基準が異なるのは当然のことである。病床数が多ければ、軽症の患者でも入院になるであろうし、病床数が少なければ、入院患者の重症度は高くなる。2011 年の OECD の統計データから、人口 1,000 人当たりの病床数は、日本 13.4、米国 3.1 であり、人口当たり病床数は日本が米国の 4 倍である。

日本で単位人口当たりの病床数が多い理由の一つは、病床に長期療養型病床が含まれているためである。米国では急性期病床のみが病床であり、長期療養型の施設は病院ではなくナーシングホームなどの施設としてカウントされている。したがって、日本の入院は、米国における入院に加えてナーシングホームなどの施設の入所の一部も含んでいることになる。

近年、米国では、ナーシングホームなどの施設に入所している人や、最近病院に入院していた人は、薬剤耐性菌の分離頻度が他の市中肺炎の患者に比べて高率であることから、医療ケア関連肺炎(healthcare associated pneumonia : HCAP)という新しいカテゴリーを肺炎患者のなかに設定した¹⁾。しかし、日本では、もともと長期療養病床の患者は入院として捉えられていたため、市中肺炎から院内肺炎に近い患者群を抜き出す必要性は少なかったが、日本独特の介護保険制度なども加味して、医療・介護関連肺炎(nursing and

healthcare associated pneumonia : NHCAP)というカテゴリーを創生して、院内肺炎と市中肺炎の両方から、主に高齢者の肺炎を抜き出した²⁾。

診断と検査

体温の上昇、膿性痰の出現や増加、白血球数の増多や減少、呼吸状態の悪化など、いくつかの所見が認められ、胸部 X 線や CT を撮影して新たな浸潤陰影の出現を認めたら、肺炎を疑う。血液培養や品質のよい喀痰の細菌学的検査、あるいは気管支鏡を用いた侵襲的下気道由来検体の採取と定量培養を行い、原因菌を推定あるいは決定する。侵襲的検査は、人工呼吸器装着中などに実施される。グラム染色は重要で、品質のよい痰が得られたら塗抹し、グラム染色と、必要な場合には抗酸菌染色を行い、原因菌を推定する。培養結果は 3 日後には判明するので、臨床的な経過をあわせて、抗菌薬を調整する。とくに初期治療で広域の抗菌薬を投与している場合には、培養結果などを参考に狭域の抗菌薬に de-escalation する。

治療の一般方針

1. 肺炎の治療方針決定は本人の意思を最優先する

院内肺炎および NHCAP は、医療に関連する肺炎と定義することができる。入院、外来に限らず、医療を継続的に受けている、あるいはその医療の影響がいまだに継続している患者に起こる肺炎である。その特徴は、薬剤耐性菌の分離頻度が市中肺炎に比べて高く、予後が不良であることである。

抗菌薬の選択の前に、「高齢者の繰り返す肺炎

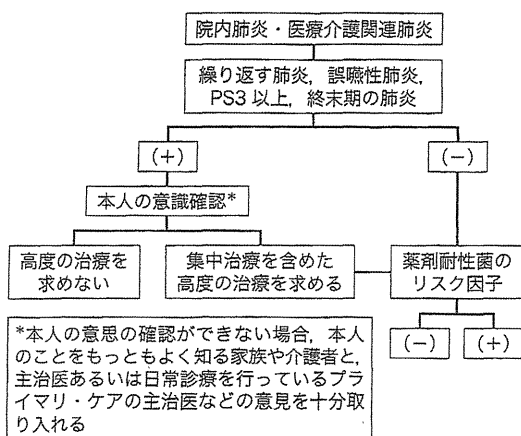


図1 院内肺炎とNHCAPの初期治療方針選択のためのフローチャート

や末期医療の患者に発症した肺炎に対して、どのような治療を選択するか」という問題がある。高度の認知症の肺炎の治療を、予後とその後の生活の快適性で比較した報告が米国からなされており³⁾、抗菌薬を投与した群の予後は明らかに良好であったが、生活の質は低下し、苦痛がより多かつたとしている。またこの論文では、興味のあることには、高度認知症の患者の約半数が肺炎などで医療が必要になった場合でも入院を拒否する、いわゆる Do not hospitalization (DNH) の意思を事前に表示していた点である。医療費の問題や医療制度の問題があり、単純には比較できないが、この結果からは、われわれのこれまでの日常臨床を当然と考えることはできない。日本老年学会が、高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドラインを平成24年に示し、「高齢者のケアの意思決定に本人の予後を見通して、全体として延命がQOL保持と両立しない場合には、医学的介入は延命ではなくQOLを優先する」としている⁴⁾。肺炎死亡は、高齢者ほど高率であり、高齢者の死亡原因の上位を占める。そのため、高齢者肺炎の診療にはQOLを考慮した診療が求められている。

2. NHCAP および院内肺炎の治療方針

終末期患者の肺炎、あるいは肺炎が治癒してもその後の経過でQOLの保持が困難な高齢者の肺炎の場合などは、まず患者本人の意思の確認を行うべきである(図1)。そのうえで、薬剤耐性菌のリスクのある、かつ重症の患者で強力な治療を要する場合には、初期治療で広域抗菌薬を選択し、

その後薬剤耐性菌の拡大を防止する目的で、de-escalationを行う⁵⁾。入院早期で薬剤耐性菌のリスクのない、かつ重症ではない肺炎では、市中肺炎の治療に準じて抗菌薬を選択し、効果と細菌学的検査結果を参考として必要な場合にはescalation治療を行う。

3. 治療の実際

a) 高度の治療を求めないとき：ペニシリン系の抗菌薬を優先的に選択する。

処方例

sulbactam・ampicillin 1回3g, 1日3~4回

b) 人工栄養を受けている患者や誤嚥の既往のある患者で、最近抗菌薬の投与を受けた既往のある場合：嫌気性菌をカバーして、さらにクレブシエラなどの腸内細菌科まで抗菌活性をもつものを選ぶ。

処方例

tazobactam・piperacilline 1回4.5g, 1日3~4回

c) 最近の入院歴や抗菌薬の投与歴がなく、入院早期に肺炎を発症した患者：肺炎球菌、インフルエンザ菌など市中肺炎の原因細菌を標的とする。

処方例

ceftriaxson 1回1~2g, 1日1回

d) 5日以上入院したり、最近抗菌薬を投与されていた患者で、基礎疾患などのために治療経過が良好でない場合に予後が不良となる可能性のある場合：肺炎球菌やインフルエンザ菌などの頻度の高い呼吸器感染菌に加え、腸内細菌科、緑膿菌などの薬剤耐性グラム陰性桿菌に抗菌活性を有している広域抗菌薬と、レジオネラなどの異型病原体までカバーできるようにマクロライド系あるいはニューキノロン系を併用する。

処方例

①と②を併用する。

① meropenem 1回0.5g, 1日4回もしくは1回1g, 1日3回

② azithromycin 1回500mg, 1日1回

患者指導のポイント

先にも述べたとおり、肺炎を繰り返したり、基礎疾患が重篤のため、肺炎を治療してもQOLを改善できない場合、かえって不快な状態が続く可能性のある場合には、そのことを家族に話し、患者本人の意思やそれまでの考え方に沿って、治療をどのように行うかの選択肢を提供すべきである。もし、患者本人が以前にそのような状況においてどのような治療を望むか意思表示しているような場合には、それを尊重した医療を行うことを丁寧に家族に説明する。患者本人、家族と複数の医療者の合意のうえで治療方針を決定し、診療を行う。経過によっては、何度も患者本人および家族の意思を確認しつつ診療を進める。

明日への指針

広域抗菌薬の使用は、薬剤耐性菌の選択、増殖を促す。薬剤耐性菌の増殖は、患者本人にとっては次の治療を難しくするし、医療者の手指や器具、

環境から院内感染として他の患者に伝播し、治療を困難にする。初期治療においてもできるだけ原因微生物を推定・同定し、狭域の抗菌薬を選択し、広域抗菌薬で治療を開始してもde-escalationに努めることが、次の治療や、全体の治療の有効性を保持するためにもっとも重要である。

文 献

- 1) American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America : Am J Respir Crit Care Med 171 : 388-416, 2005
- 2) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 : 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2012
- 3) Givens JL et al : Arch Intern Med 170 : 1102-1107, 2010
- 4) 日本老年医学会 : 高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン 人工的水分・栄養補給の導入を中心として, 医学と看護社, 船橋, 2012
- 5) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 : 成人院内肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2008

