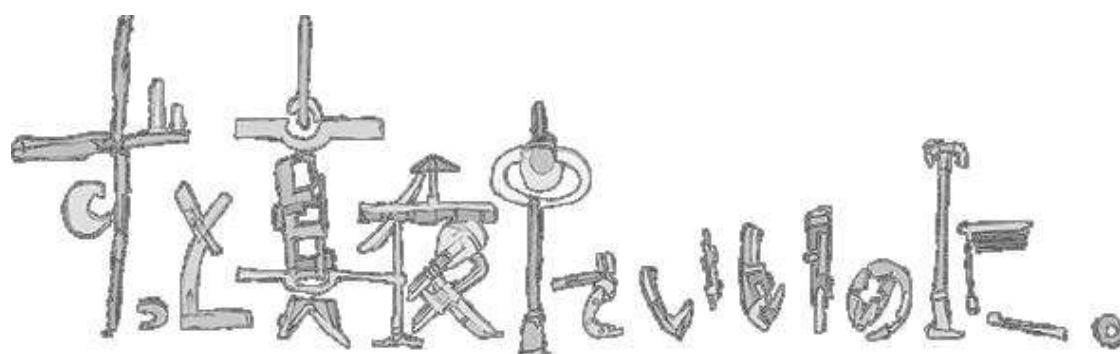


4 年春学期

薬物治療学Ⅳ

肺炎



[53：肺炎]

< 1：定義 >

○肺炎は肺における炎症性疾患の総称である。原因により感染性(薬剤性、過敏性、機械的等)、原因微生物により細菌性と非定型、炎症部位により肺泡性と間質性、罹患場所により院内型と市中型に分類される。主な症状は発熱、咳・痰、呼吸困難である。

< 2：成因・分類 >

○肺炎の分類には原発性(一次性)/続発性(二次性)による分類、肺泡性か間質性かによる形態学的分類や感染性/非感染性(薬剤性、誤嚥性等)による分類等があるが、起炎微生物の推定並びに治療方針の決定には罹患場所による分類が有用である。

< 3：診断 >

A) 診断・重症度評価

○肺炎の診断は、症状(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛等)、聴診による水疱音 coarse crackle(湿性ラ音)の聴取、検査所見(CRP 上昇や末梢血白血球増加)等を参考にして行われるが、確定診断は画像診断(胸部 X 線・胸部 CT 等による陰影の確認)によって行われる。肺炎と診断された症例については、治療の場と治療薬決定のため、重症度評価を行う。()の場合、quick SOFA(qSOFA)や SOFA スコアを用いて敗血症有無の判定を行う。重症度評価には、()システムの使用が推奨されている。

B) 原因微生物の特定

○起炎菌が特定できれば特異的な抗菌薬選択が可能となるため、肺炎治療においては原因微生物の特定が非常に重要である。通例、喀痰の培養検査(菌の同定と抗菌薬の感受性検査)、血清抗体価測定等が実施されるが、いずれも結果が得られるまでに数日を要することが多い上、起炎菌を同定できない場合が少なくない。よって、確定診断を待たずに、臨床症状や経過、疫学情報等から推定される原因微生物に対して治療を始めることが多い。これを()治療(経験的治療)と呼ぶ。

< 4 : 治療 >

○治療は敗血症の有無や重症度を考慮して行う。敗血症がなく軽症な場合、()治療(狭域の薬剤で初期治療を開始し、全身状態の改善が見られない場合、必要に応じて広域の薬剤の追加・変更を考慮する治療)を選択する。一方、敗血症のある場合や重症度が高い場合、耐性菌のリスクが高い場合には、単剤での()療法(広域の薬剤使用により全身状態の改善を確認した後に、可能であれば狭域の薬剤への変更を考慮する治療)を行う。

A) 細菌性肺炎

① 肺炎球菌性肺炎

○原因微生物：Streptococcus pneumoniae (肺炎球菌)

()肺炎の原因菌として最も頻度が高く、高齢者や糖尿病患者等の易感染性患者には特に注意が必要である。

○臨床所見：上気道炎に引き続き、悪寒を伴う高熱を発する。咳嗽や鉄錆色の痰が特徴。

○検査：喀痰グラム染色

○治療：外来治療(内服)では、(ア) (高用量)、入院治療(注射剤)では広域ペニシリン系薬(ア ・ベ)が第一選択薬である。

② 黄色ブドウ球菌性肺炎

○原因微生物：Staphylococcus aureus (黄色ブドウ球菌)

市中肺炎(MSSA)と、院内肺炎(MRSA)がある。

○臨床所見：本菌は組織の破壊性が強いため、腸膿瘍や膿胸を合併しやすい。

○治療：MSSA はβ-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬(スルタミシリン・アモキシシリン・クラブラン酸)が第一選択薬。MRSA は外来治療の場合には、オキサゾリジノン系(リ)、入院治療の場合には、グリコペプチド系(バ ・テ)ならびにリネゾリドが用いられる。

③ インフルエンザ菌性肺炎

○原因微生物：Haemophilus influenzae (インフルエンザ菌)

()肺炎の原因菌としては、肺炎球菌に次いで頻度が高く小児に多い。

○検査：喀痰グラム染色

○治療：β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン・広域ペニシリンが第一選択薬である。

④ クレブシエラ(肺炎桿菌)肺炎

⑤ モラクセラ・カタラーリス肺炎

⑥ 緑膿菌性肺炎

B) 非定型肺炎

① マイコプラズマ肺炎

○原因微生物：Mycoplasma pneumoniae

健康小児～若年者(5～25歳に好発、60歳以上ではまれ)の肺炎の主原因の1つで市中肺炎の15～25%を占める。

○臨床症状：激しく頑固な乾性咳嗽が特徴。発熱(半数以上が39℃以上となる)をはじめ全身症状を伴いやすい。

○検査：細菌性肺炎に比べ聴診所見に乏しいのが特徴。

○合併症：予後は一般に良好であるが、合併症の中樞神経障害(Guillain-Barre症候群、髄膜炎等)、溶血性貧血、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)等を併発すると重篤になることもあるため注意が必要である。

○治療：マイコプラズマは細胞壁を持たないため、()系薬は全て無効である。外来治療では()系薬が第一選択薬で、入院治療にはミノサイクリン(テトラサイクリン系薬)やニューキノロン系薬が用いられる。

② レジオネラ肺炎(在郷軍人病)

○原因微生物：Legionella pneumophila

河川、土壤に常在するグラム陰性桿菌である。本菌が付着したエアロゾルを経気道的に吸引することにより感染が成立する。温泉・循環式風呂、貯水槽、水冷式空調設備の冷却水中等で増殖することが知られており、病院や共同風呂における集団感染がしばしば問題となる。

○治療：レジオネラは細胞内寄生細菌であり、治療には細胞移行性の良い()系抗菌薬や()系抗菌薬、()等が用いられる。β-ラクタム系抗菌薬は無効であるばかりか、重症化しやすいといわれている。

③ クラミジア肺炎

○原因微生物：Chlamydia 属

偏性細胞寄生菌であり、生きた細胞でのみ増殖する。ヒトに病原性があるのは、C.pneumoniae(肺炎クラミジア)、C.psittaci(オウム病クラミジア)、C.trachomatisの3種。菌種により感染様式が異なり、順に、ヒトからヒトへの飛沫感染、菌が付着した塵や埃を吸い込むことで鳥類(特にオウム、インコ類)や家畜類からヒトへ感染する塵埃感染、分娩時に母体から子供に感染する産道感染により感染する。

○治療：偏性細胞寄生菌であるため、膜透過性のよい()系、()系抗菌薬が使用される。一般細菌感染症よりも長期間投与する。

④ リケッチア肺炎(Q熱)

○原因微生物：Coxiella burnetii

偏性細胞内寄生菌であり、Q熱は世界各地に分布し、ペットや家畜において不顕性感染として保持される。

○治療：テトラサイクリン系抗菌薬が使用される。

C) ウイルス性肺炎

- ① かぜ症候群のウイルスによる肺炎(インフルエンザウイルス、コロナウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス等)：軽症の場合、症状はかぜ症候群と同様。重症になると高熱が続く、呼吸困難、激しい咳嗽、チアノーゼ、胸痛等が現れる。治療は「上気道炎(かぜ症候群)」を参照。
- ② 水痘肺炎(水痘ウイルス)：水痘、高熱、呼吸困難、血痰、口腔粘膜のただれ等、治療は抗ウイルス薬の(ア)が有効でよく使用されている。
- ③ サイトメガロウイルス肺炎(サイトメガロウイルス)：発熱、呼吸困難、チアノーゼ等、進行が速いものと遅いものがあり、速く進行するものは致死的な場合もある。治療は抗ウイルス薬の(ガ)(GCV)が第一選択薬で、耐化時は、第二選択薬の(ホ)を使用する。

D) 原虫性肺炎

- 原因微生物：トキソプラズマは動物に寄生する原虫であり、感染の経路としては原虫やその卵を含んだ食肉、糞便に由来する経口感染が主である。
- 治療：S T (サ ・ト)合剤や(ペ)を使用する。

E) 肺真菌症

- 原因微生物：真菌は病原性が低く大部分が免疫不全患者(ステロイド薬、免疫抑制薬使用患者を含む)である。肺アスペルギルス症、肺クリプトコックス症、肺ムコール症、肺カンジダ症等が代表的である。AIDS 患者に合併する()感染症のニューモシスチス肺炎(かつては、カリニ肺炎と呼ばれていた)も肺真菌症の1つである。
- 治療：(ア)をはじめとする抗真菌薬による化学療法が中心。ニューモシスチス肺炎の治療では、()合剤が第一選択薬である。禁忌(高ビリルビン血症のリスクから低出生体重児・新生児では禁忌)や副作用等でこれが使えない場合は、第二選択薬の(ペ)を使用する。

< 5 : 治療薬 >

I. 細胞壁合成阻害薬

A) β -ラクタム系抗菌薬

○薬剤：(ペ)・(ア)・ピペラシリン・イミペネム・セフォペラゾン・セフジニル

○薬理：ペプチドグリカン架橋酵素であるペニシリン結合タンパク(PBP)に結合して()反応を阻害することで細胞壁の合成を阻害する。

○薬学管理：アレルギー反応に注意する。また、チオメチルテトラゾールを有する薬剤では、ジスルフィラム様作用(アセトアルデヒド代謝阻害による悪心・二日酔い様症状)を生じる。

B) グリコペプチド系抗菌薬

○薬剤：(テ)・(バ)

○薬理：細菌の細胞壁成分であるペプチドグリカン末端に結合することで細胞壁の合成を阻害し、殺菌的抗菌作用を示す。G(+)菌に有効であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)への切り札とされている。(ただし、テイコブラニンが適応となるのは MRSA のみ)
 β -ラクタム系同様、時間依存性の抗菌活性を示す。

○薬学管理：()機能障害、第8脳神経障害(めまい、耳鳴、聴力低下等)、肝機能障害等の副作用がみられる。腎機能に応じた投与量調整が必要であり、投与期間中は血中濃度モニタリング(TDM)実施が望ましい。ヒスタミン遊離による()症候群の発現を防ぐため、急速なワンショット静注は避けること(バンコマイシンは 60 分以上、テイコブラニンは 30 分以上かけて点滴静注する)。

II. タンパク合成阻害薬(fmet—t-RNA 阻害)

A) アミノグリコシド系抗菌薬

○薬剤：アミカシン・(ア)・カナマイシン・(ゲ)・ジベカシン・
(ス)・トブラシン

○薬理：()S リボソームの()S サブユニットに結合し、さらにゲンタマイシン、アルベカシンでは()S にも結合してタンパク合成を阻害する。PAE があり、抗菌活性は濃度依存的であるため、 C_{max}/MIC 、 AUC/MIC が大きいほど効果が期待できる。

○薬学管理：内耳リンパ液の濃度が高まり、第8神経(内耳神経)障害により聴覚障害を起こす。また、薬剤が腎皮質に蓄積することで近位尿細管を障害する腎毒性を有するため、投与中は尿中()値をはじめ、腎機能のモニターが推奨される。

III. タンパク合成阻害薬(ペプチド反応阻害)

A) マクロライド系抗菌薬

○薬剤：(エリスロマイシン)・(クラリスロマイシン)・(アジスロマイシン)・ジョサマイシン

○薬理：(16S)サブユニットに結合し、ペプチド転移反応を阻害することでタンパク合成を阻害する。

G(+)菌、レジオネラ、マイコプラズマに有効であり、非定型肺炎に使用される。AUC/MIC が重要である。抗菌作用以外に抗炎症作用も有するとされる。

○薬学管理：(肝障害)障害が起こりやすく、静脈内投与であっても注意を要する。特に偽膜性大腸炎に注意する。また、肝に高濃度で移行するため肝障害が引き起こされる。多くのマクロライド系抗菌薬は(シクロスポリン)を阻害するため、シクロスポリンをはじめ CYP3A4 で代謝される多くの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性があるため注意が必要である。QT延長をきたすとの報告もある。口腔内(pH7.4)では溶けず胃内ではじめて溶解するよう高分子ワックスでコーティングされているため、口腔内を酸性化させる飲食物との併用は避けなければならない。

IV. タンパク合成阻害薬(アミノアシル t-RNA 阻害)

A) テトラサイクリン系抗菌薬

○薬剤：テトラサイクリン・(ドキシサイクリン)・(ミノサイクリン)

○薬理：(30S)リボソームの(50S)サブユニットと mRNA に結合することにより、アミノアシル t-RNA のリボソームへの結合が阻害されその結果、タンパク合成が阻害される。

○薬学管理：金属イオン、Ca²⁺イオンと結合して(キレート)を形成することで吸収低下やCa代謝異常(骨、歯牙の着色)を引き起こすため、小児には使用しない。

V. 核酸(DNA)合成阻害薬

A) ニューキノロン系抗菌薬

○薬剤：(エヌロキサシン)・(オキサリノキサシン)・ガレノキサシン・(シプロフロキサシン)・(ノフロキサシン)・(レボフロキサシン)

○薬理：(DNA)ジャイレースやトポ(II)に結合して DNA のスーパーコイル化を阻害する。PAE があり、抗菌活性は濃度依存的であるため、十分な1回投与量とする。

○薬学管理：(中枢神経系作用)過敏症、中枢神経系作用(めまい、不眠)に注意する。また、金属イオンとの併用による(金属イオン)阻害、(金属イオン)との併用によるけいれん誘発作用等にも注意が必要である。

VI. 核酸(RNA)合成阻害薬

A) (リボフラビン)

○薬理：(RNA)ポリメラーゼに結合して、その DNA への結合を抑えて転写を阻害する。

○薬学管理：CYP3A4 および(肝障害)の誘導作用が強く相互作用の報告が多い。副作用としては肝機能障害、血液障害、体液への着色(橙色)がみられる。

< 6 : 症例 >

○67 歳男性。痰を伴う咳、発熱、悪寒、倦怠感が 1 週間以上続き、市販の感冒薬を服用し休養。ここ数日は深呼吸時に左胸部に痛みがあり、その痛みが日々増強してきたとのことで受診。入院歴なし。高血圧の既往ありニフェジピン(アダラート®)服用中、これ以外に服薬歴なし。妻と二人暮らし。喫煙歴なし。飲酒は付き合い程度。ペットなし。アレルギー・副作用歴なし。身長：167cm、体重：74kg、BT：38.5℃、HR：88bpm、BP：164/96、PR：16/分、SpO₂：98%、心音：異常なし、肺音：左肺前胸部外側に水疱音(coarse crackle) (+)。

[検査結果]

WBC：16,400/mm³、(Stab：15%、Seg：60%)、CRP：5.1mg/dL、血沈：28mm、ALT：38IU/L
AST：40IU/L、γ-GTP：28、BUN：20、Ser：0.62

胸部 X 線写真：左中肺外側に肺葉性の淡い浸潤影が認められる。

[理解度チェック問題]

Q 1. 本症例の起因菌として考えにくいものを 1 つ選べ。

- a) *Streptococcus pneumoniae* (肺炎球菌)
- b) *Haemophilus influenzae* (インフルエンザ菌)
- c) *Legionella* (レジオネラ属)
- d) *Mycoplasma pneumoniae* (肺炎マイコプラズマ)
- e) *Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌)

Q 2. 軽症の市中肺炎のエンピリック治療で推奨される薬剤を全て選べ。

- a) 経ロマクロライド系抗菌薬
- b) 経ロテトラサイクリン系抗菌薬
- c) アミノグリコシド系抗菌薬
- d) バンコマイシン(グリコペプチド系抗菌薬)
- e) β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン

Q 3. 肺炎球菌性肺炎が疑われた場合、選択薬として最適なものを 1 つ選べ。

- a) クラリスロマイシン(経ロマクロライド系抗菌薬)
- b) レボフロキサシン(経ロニューキノロン系抗菌薬)
- c) ゲンタマイシン(アミノグリコシド系抗菌薬)
- d) バンコマイシン(グリコペプチド系抗菌薬)
- e) アモキシシリン(経ロβ-ラクタム薬)

Q 4. マイコプラズマ迅速抗原検査が陽性の場合、治療薬として最適なものを 1 つ選べ。

- a) クラリスロマイシン(経ロマクロライド系抗菌薬)
- b) レボフロキサシン(経ロニューキノロン系抗菌薬)
- c) ゲンタマイシン(アミノグリコシド系抗菌薬)
- d) バンコマイシン(グリコペプチド系抗菌薬)
- e) アモキシシリン(経ロβ-ラクタム薬)