

## 医学検査のあゆみ—9

## 市中肺炎におけるグラム染色のcontroversy

川崎医科大学呼吸器内科 宮下修行：清水大樹：岡 三喜男

## はじめに

市中肺炎は日常診療でしばしば遭遇する、頻度の高い感染症であり、加齢に伴い罹患率とその死亡率が高く、高齢化した本邦ではますます重要な疾患となっている。肺炎によって毎年全世界で約500万人、わが国では約7～8万人が死亡し死因の第4位に位置している。このような背景から欧米各国では1990年代に入って、相次いで肺炎診療のためのガイドラインが作成され、わが国でも2000年に日本呼吸器学会（Japanese Respiratory Society, JRS）から市中肺炎ガイドラインが公表された。本ガイドラインは2005年に改訂されたが、その基本理念は「菌の耐性化予防や医療資源の有効利用」で、抗菌薬の適正使用の推進にある<sup>1)</sup>。欧米でも数年ごとにガイドラインが改訂され、膨大な文献の評価のもと2007年に米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America, IDSA）と米国胸部学会（American Thoracic Society, ATS）からコンセンサス・ガイドラインが発表された<sup>2)</sup>。本稿では市中肺炎におけるグラム染色の有用性と限界についてIDSA/ATSコンセンサス・ガイドラインとJRSガイドラインの考え方を紹介する。

## I. 病原体同定検査法の位置づけ

肺炎の原因微生物の確定診断は培養や血清学的によるが、全体として検出率が低く治療に影響することが少ないことから、血液や喀痰培養検査など一般的な検査をルーチンに行うことは疑問がもたれている。唯一実施された市中肺炎診断法に関する無作為対照試験では、標的治療群とエンピリック治療群で

死亡率および入院期間に差がない結果となった<sup>3)</sup>。しかし、この試験は抗菌薬への耐性率が低い国で行われたため、耐性率の高いわが国などでは適応とならない可能性がある。

一方、微生物学的検査は治療に大きな影響を与える可能性があり、またガイドラインに使用される抗菌薬の感受性動向など疫学的側面からも重要である。したがって、IDSA/ATSコンセンサス・ガイドラインでは、検査結果で抗菌薬を変更する可能性がある場合や、検査の検出率が高い患者に対して検査を行うことを強く推奨し、その適応集団と推奨検査を明確に示している（表1）<sup>2)</sup>。

## II. グラム染色の有用性と限界

グラム染色には2つの利点がある<sup>2)</sup>。第一に、最も重要な利点は黄色ブドウ球菌やグラム陰性菌など頻度の低い病原体をカバーし、不適切な抗菌薬治療を減少させることができる点である。第二に、その後の喀痰培養検査の結果を確認できることである。

しかし、喀痰のグラム染色や培養検査の検出率は施設間によって大きく異なる。これは検体採取、輸送、迅速な処理、細胞学的基準の適切な利用、前抗菌薬使用の有無、結果の解釈力などさまざまな過程に大きく影響されるためである。とくに入院時に喀痰排出のできない患者が30%以上存在し<sup>2-5)</sup>、さらに喀痰が得られても良質の検体でなければ正確な結果は得られない。また、抗菌薬開始後に得た検体の信頼性は低く、慎重な解釈が必要となる<sup>3,5)</sup>。図1に抗菌薬によるグラム染色への影響を示したが、抗菌薬未投与群に比べ抗菌薬投与時間が長いほど検出率が低くなっている<sup>6)</sup>。これらグラム染色に与えるさまざまな因子のため、古い研究のメタ解析では良質

表1 病原体同定検査が適応となる患者群と推奨微生物学検査 (IDSA/ATS コンセンサス・ガイドライン)

| 適応者           | 血液培養 | 喀痰培養           | レジオネラ尿中抗原 | 肺炎球菌尿中抗原 | その他            |
|---------------|------|----------------|-----------|----------|----------------|
| 集中治療室入室       | X    | X              | X         | X        | X <sup>a</sup> |
| 外来での抗菌薬治療の不成功 |      | X              | X         | X        |                |
| 空洞性病変         | X    | X              |           |          | X <sup>b</sup> |
| 白血球減少         | X    |                |           | X        |                |
| アルコール依存症      | X    | X              | X         | X        |                |
| 慢性重症肝障害       | X    |                |           | X        |                |
| 重症閉塞性肺疾患      |      | X              |           |          |                |
| 無脾症           | X    |                |           | X        |                |
| 旅行（過去2週間以内）   |      |                | X         |          | X <sup>c</sup> |
| レジオネラ尿中抗原陽性   |      | X <sup>d</sup> | NA        |          |                |
| 肺炎球菌尿中抗原陽性    | X    | X              |           | NA       |                |
| 胸水貯留          | X    | X              | X         | X        | X <sup>e</sup> |

a. 挿管していた場合は気管吸引物、可能であれば経気管鏡の吸引物、BALF b. 真菌、結核菌の培養検査  
c. ガイドライン表8参照 d. レジオネラ用培地を用意 e. 胸腔穿刺による胸水培養検査（文献2より引用）

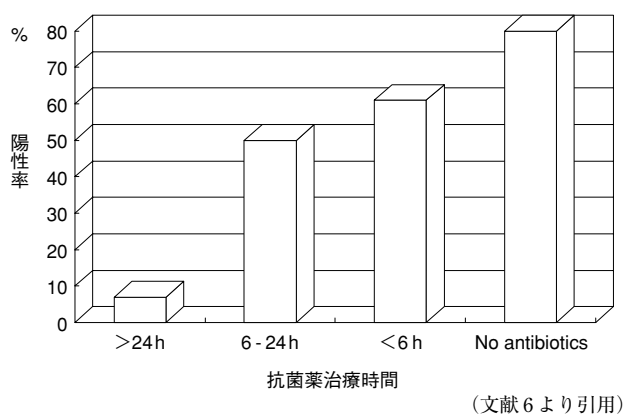


図1 抗菌薬のグラム染色に与える影響

の検体が得られた患者数や最終結果を考慮すると、検出率の低いことを報告している(表2)<sup>7)</sup>。また最近の大規模な臨床研究でも、1,669例の市中肺炎入院患者で良質の検体が得られグラム染色で有意な菌が観察されたのはわずか14%にすぎず(図2)、PORTスコアの高スコアに高い検出率が得られなかったと報告している<sup>4)</sup>。

### Ⅲ. グラム染色を行うべき症例

1) 気道検体の検査適応となるのは重症市中肺炎である。挿管された市中肺炎患者の気道吸引物のグラム染色や培養検査結果は、ICUに入室していない患者の喀痰結果とは異なることが報告されている<sup>4,8)</sup>。重症市中肺炎患者では原因微生物が多様で、その多くは肺炎球菌と異なり単回の抗菌薬では影響を受け

表2 肺炎球菌性肺炎におけるグラム染色の感度と特異度

| 報告者                  | 検体       | 感度 (%) | 特異度 (%) |
|----------------------|----------|--------|---------|
| BTS (1987)           | コンビネーション | 15     | 98      |
| Dans (1984)          | 喀痰       | 52     | 88      |
| Kalin (1983)         | 喀痰       | 84     | 85      |
| Thorsteinsson (1975) | 喀痰, ほか   | 100    | 67      |
| Boerner (1982)       | 喀痰       | 94     | 64      |
| Gleckman (1988)      | 血液       | 69     | 83      |
| Rein (1978)          | 喀痰       | 60     | 61      |
| Lentino (1987)       | 喀痰       | 55     | 94      |
| Merrill (1973)       | 喀痰       | 96     | 11      |
| Xiaoping (1988)      | 喀痰       | 88     | 85      |
| Lim (1989)           | コンビネーション | 67     | 100     |
| Fine (1991)          | コンビネーション | 86     | 72      |

コンビネーション：喀痰, transtracheal aspirate, bronchial aspirate  
(文献7より引用)

ない。さらに挿管患者からの気道分泌物の採取は、患者の協力を必要とせず確実に下気道の検体が得られ、口腔内細菌に汚染され難い。また、検体を挿管直後に採取した場合、院内での気道感染は問題とならない。したがってIDSA/ATS コンセンサス・ガイドラインは、重症市中肺炎で挿管された患者では、気道吸引物のグラム染色と培養検査を推奨している。

2) 気道吸引物検査が陰性であっても意味がある。良質の検体で黄色ブドウ球菌やグラム陰性桿菌が検出されなかったことは、それらの病原体が存在しないことの証拠となる。これらの病原体は肺炎球菌に比べ抗菌薬による増殖阻害は少ないが、抗菌薬開始後の検体では解釈が難しく、集落形成の可能性がある。

3) 壊死性あるいは空洞性肺炎は市中型MRSA感

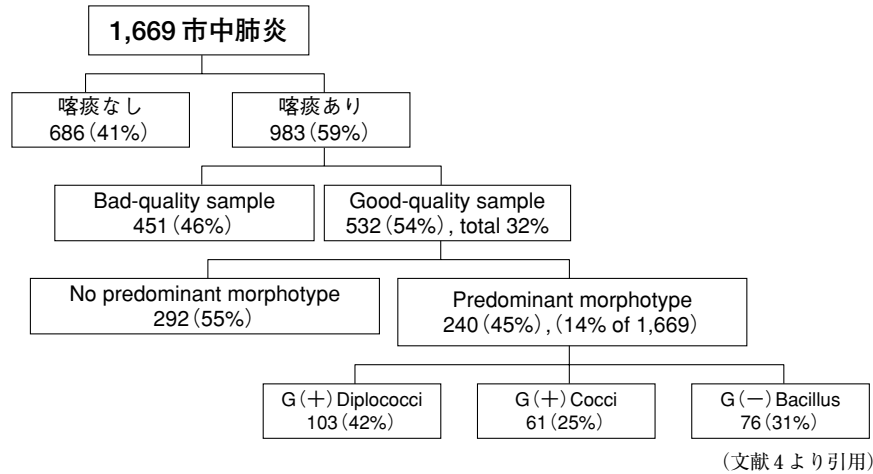


図2 市中肺炎患者におけるグラム染色の有用性

染症のリスクがあり、全症例で喀痰検体の採取が必要となる<sup>2)</sup>。グラム染色や培養検査が陰性であればMRSA感染の治療の中断や中止が適切である。

4) 重症 COPD 患者やアルコール依存者は、緑膿菌やその他のグラム陰性桿菌の代表的な危険因子であり<sup>9)</sup>、喀痰グラム染色や培養検査は有用である。

#### Ⅳ. ガイドラインでのグラム染色の考え方

ガイドラインにおけるグラム染色の見解は学会によって異なっており、また改訂ごとにその考え方が変更されている。例えば2001年度版のATSの改訂ガイドラインではルチーンの微生物学的検査は不要とし<sup>10)</sup>、IDSAも当初は喀痰グラム染色を推奨していたが、2003年追補版では基本的に必要ないとしている<sup>11)</sup>。2007年のIDSA/ATSコンセンサス・ガイドラインでは、グラム染色を含めた微生物検査の実施を以下のように推奨している：①標準的(エンピリック)治療法を大きく変更させる特定の病原体が臨床的、疫学的情報に基づき疑われる市中肺炎患者では、それを対象とした検査を行う(強い推奨)。②外来の市中肺炎患者に対する病原体同定のための検査は任意である(中等度の推奨)。③表1に記載された臨床的適応のある入院患者から培養検査用の血液、および染色と培養検査用の喀痰を治療前に採取する。それ以外の患者では任意である(中等度の推奨)。④良質の検体が得られ、採取、輸送、処理が適切に行える場合のみ治療前の喀痰グラム染色と培養検査を行う(中等度の推奨)。⑤重症市中肺炎患者は、少なくとも培養検査用の血液を採取し、レジ

オネラ・ニューモフィラおよび肺炎球菌に対する尿中抗原検査を行い、培養検査用の喀痰を採取する。挿管した患者からは気道吸引物を採取する(中等度の推奨)。

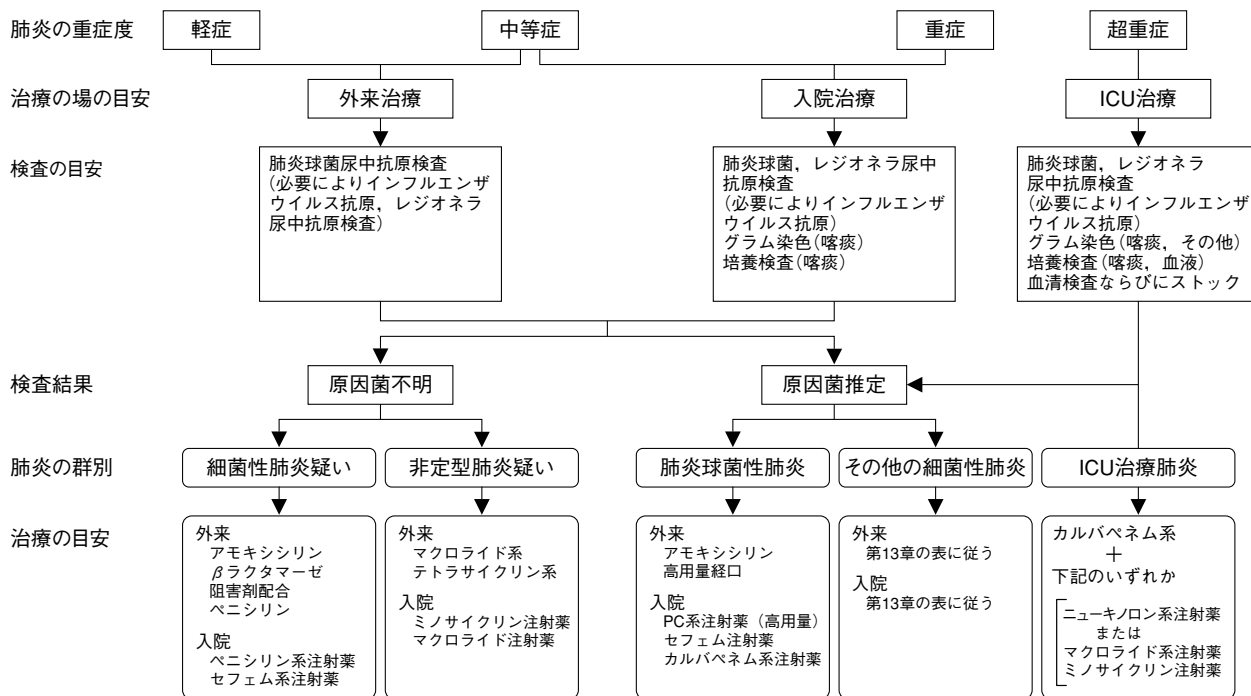
JRSは改訂前のガイドラインでは原因菌を検索することに重きをおき、迅速診断法として喀痰グラム染色を推奨していた。しかし、改訂後は喀痰グラム染色や喀痰培養を外来患者には任意とし、入院患者やICU入室患者には推奨している(図3)。非常に簡便ではあるが、次回の改定の際にはより詳細な基準を設ける必要がある。

#### おわりに

グラム染色は迅速で経済的に優れた検査法であり、pathogen specificな抗菌薬を選択できることで耐性菌出現の抑制にもつながる。しかし、全ての医療施設や市中肺炎患者に推奨すべきでなく、その位置づけは患者背景と治療の設定によって異なる。また、グラム染色の施行者と評価者によっても解釈が大きく異なるため、卒前卒後の感染症学教育(抗菌薬使用教育)の充実が今後の重要な課題である。

#### 文 献

- 1) 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. 成人市中肺炎診療ガイドライン, 2005.
- 2) Mandell L.A., *et al.*: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* **44** (suppl 2) : S27-S72, 2007.



(文献1より引用)

図3 成人市中肺炎初期治療の基本フローチャート (JRSガイドライン)

- 3) van der Eerden M.M., *et al.*: Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia : a prospective randomized study. *Thorax* **60** : 672-678, 2005.
- 4) Garcia-Vazquez E., *et al.*: Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch. Intern. Med.* **164** : 1807-1811, 2004.
- 5) Miyashita N., *et al.*: Assessment of the usefulness of sputum Gram stain and culture for diagnosis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization (in press).
- 6) Musher D.M., *et al.*: Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* **39** : 165-169, 2004.
- 7) Reed W.W., *et al.*: Sputum Gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J. Med.* **165** : 197-204, 1996.
- 8) Sanyal S., *et al.*: Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir Crit Care Med.* **160** : 346-348, 1999.
- 9) Arancibia F., *et al.*: Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa* : incidence, risk, and prognosis. *Arch. Intern. Med.* **162** : 1849-1858, 2002.
- 10) The American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir Crit Care Med.* **163** : 1730-1754, 2001.
- 11) Mandell L.A., *et al.*: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin. Infect. Dis.* **37** : 1405-1433, 2003.