

難治性呼吸器感染症治療の実際

青島 正大

亀田総合病院呼吸器内科*

受付日：2019年1月9日 受理日：2020年1月27日

難治性呼吸器感染症に一定の定義はない。しかし、抗微生物薬による薬物治療が治療の主体であることに鑑みれば、薬物治療により軽快・治癒へ導くことが困難な呼吸器感染症と位置づけることができ、その要因は宿主側と微生物側および治療薬剤側の3つに大別できる。

1. 宿主側の要因

肺実質、気管支の構造破壊を示す嚢胞・空洞や気管支拡張の存在、あるいは肺膿瘍や膿胸によって抗菌薬の病巣への移行が不良であるため、薬物治療に加え、ドレナージなどの物理的治療や外科的切除を積極的に考慮する姿勢が必要となる。特に免疫不全宿主では広く原因微生物を考慮する必要があり、これらの呼吸器感染症では胸部画像所見が病原推定のヒントになるが、網羅的検査・治療が必要な場合も少なくない。また、血液疾患患者の侵襲性肺真菌症では血小板減少などのために侵襲的呼吸器検体採取が困難であることが多い。

2. 微生物側の要因

薬剤耐性のほか、標準的治療薬剤が確立されていない微生物も数多く存在する。薬剤感受性検査法が複数ある場合にこれらの中で判定結果の差異がみられることがあり、治療薬選択に悩む要因となる。糸状真菌は培養による菌種同定が容易ではなく、組織検体からの形態学的診断によらなければならない場合も多い。

3. 治療薬剤側の要因

慢性の感染症である慢性進行性肺アスペルギルス症や *Mycobacterium abscessus* などは薬物治療中止の時期に一定の基準がない。

4. 感染症治療以外の対応が必要な続発症

感染性仮性動脈瘤や有癭性膿胸など薬物治療以外の特別な対応が必要となり治療がさらに難しくなる場合がある。

本総説ではこれらの要因ごとに自験例を提示し、これら難治性呼吸器感染症克服の一つの解答として手術や気管支鏡や血管内治療を併用した集学的治療を提案した。

Key words: interventional radiology, lung abscess, non-tuberculous mycobacteriosis, surgical procedure, thoracic empyema

はじめに

「難治性呼吸器感染症」という用語には一定の定義はないが、感染症治療の主体が抗微生物薬による薬物療法であることに鑑みれば、薬物治療により治癒に導くことが困難な呼吸器感染症と位置づけるこ

とが妥当であろう。薬物治療のみで治癒に導くことが困難な感染症を克服するためには、手術や気管支内インターベンション、血管内インターベンションなど複数のモダリティを動員した集学的治療 (multidisciplinary treatment あるいは multi-modal treatment) が必要となる場合が少なくない。本誌

*千葉県鴨川市東町 929 番地

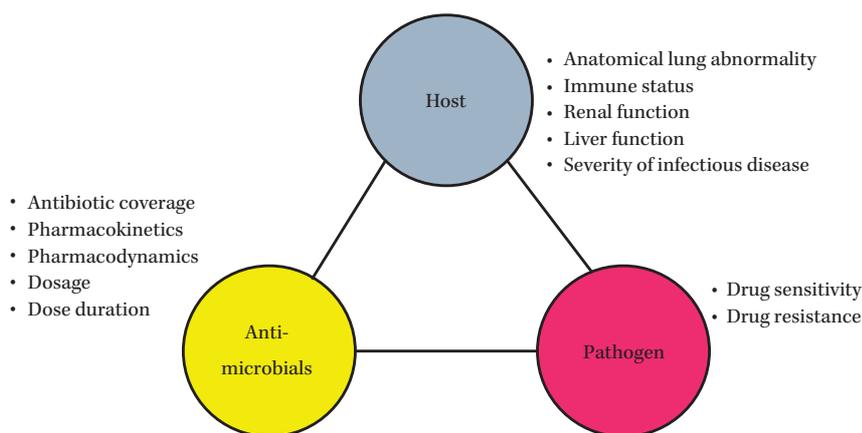


Fig. 1. Factors related to refractory respiratory infections

のほかの総説と異なり本総説はそのような日常診療の経験から得られた practice based のものであり、エキスパートオピニオンの域を出てはいない点をご了解いただきたい。

1. 総論

難治性呼吸器感染症の治療においては、まず情報収集の必要性を強調したい。この情報収集の必要性を強調した言葉として「故曰、知彼知己者、百戦不殆 不知彼而知己、一勝一負 不知彼不知己、每戦必殆」が思い出される。これは今から約 2,500 年前、中国春秋時代の呉の国に現れた天才軍師「孫武」の言葉で「孫氏の兵法」として広く知られており、その中の一節である。このように「敵を知らず自分の実力を知って戦っても勝ったり負けたりし、敵のことも自分の実力も知らなければ戦うと必ず危うい」と情報収集の重要性を強調しているこの考え方は感染症診療にもそのまま当てはまる。

感染症診療における「彼すなわち敵」とは原因微生物に相当し「己」は自らの武器、つまり「治療薬」に該当する。一般には原因微生物と治療薬の力関係で戦いの勝敗が決すると思われがちだが、実際の診療では宿主要因を無視してはならない。特に呼吸器感染症の難治化にはこの「宿主要因」がカギを握っていることが多い (Fig. 1)。宿主側の要因としては以下のものが挙げられる。

A. 宿主側の要因

A-1. 肺実質、気管支の構造破壊

具体的には肺内の嚢胞・空洞や気管支拡張に生じた感染、ほかに膿瘍形成や閉鎖空間である胸膜腔に起きた膿胸はいずれも治療薬剤の病巣への移行が不

良である。このほか線維空洞型 (Fibrocavitary type) の肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症、慢性進行性肺アスペルギルス症 (Chronic progressive pulmonary aspergillosis ; CPPA) がこれらに該当し、薬物治療に加え、ドレナージなどの物理的治療や外科的切除を積極的に考慮する姿勢が必要となる¹⁾。

A-2. 免疫不全宿主

診療にあたっては広く病原を考慮する必要がある、これらの呼吸器感染症では胸部画像所見が病原推定のヒントになる場合が多く、画像診断に長けていないと病原の推定が難しく、網羅的検査・治療が必要になる場合が少なくない。この代表がニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia ; PcP) である²⁾。一方で HIV 感染症に代表される高度の細胞性免疫不全宿主では宿主免疫の回復とともに過剰な炎症反応が生じ逆に症状が悪化する免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome ; IRIS)³⁾ の存在や、生物学的製剤使用者に起きた感染では、宿主の炎症反応が抑制され症状に乏しいマスクング現象⁴⁾により診断が遅れることも少なくない。

A-3. 侵襲的呼吸器検体採取困難例

血液疾患患者の侵襲性肺真菌症である侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis ; IPA) や接合菌症 (zygomycosis) では血小板減少や出血傾向を伴う場合が少なくないために病因の確定が困難な場合には、血清学的診断などの補助診断や画像所見を基にエンピリックに治療せざるを得ない場合が多く、侵襲的な検体採取法にも安全を担保

しながら、診断率を向上させる工夫が必要となる⁵⁾。

B. 微生物側の要因

B-1. 薬剤耐性

難治化の要因として薬剤耐性が挙げられ、これには抗微生物薬の選択圧による耐性菌の選択あるいは、本来の微生物がもっている自然耐性もある。その結果として薬剤選択に難渋する場合が該当する。薬剤耐性のメカニズムに関しては本総説の目的ではないので割愛する。

B-2. 薬剤感受性検査の解釈や菌種同定が困難な場合

薬剤感受性検査法が複数ある場合にこれらの間で判定結果の差異がみられることがある。結核菌で固形培地と液体培地での判定乖離は、治療薬選択に悩む要因となる。糸状真菌の培養による菌種同定の困難さは日常的に経験され、得られた組織検体からの形態学的診断によらなければならない場合も少なくない。

C. 治療薬剤側の要因

これら難治性感染症の多くが慢性の感染症であることと関連し、有害事象による治療継続困難例や抗結核薬などのように減感作療法を要する場合などが挙げられよう。また、そもそも標準的治療が確立されていない微生物も数多く存在する。例として MAC・*Mycobacterium kansasii* 以外の非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteriosis ; NTM) が挙げられる。一方で、CPPA や *Mycobacterium abscessus* 症のように一般的な治療薬選択はある程度知られていても、治療終了時期が未確立の感染症も数多く存在する。これらのほか azole 系抗真菌薬と rifamycin 系抗菌薬に代表される薬物相互作用のために肺 MAC 症と CPPA の合併ではどちらの治療を優先すべきか、悩むことが多い。

治療を難しくするのは、ここで挙げた宿主、微生物、治療薬の3つの要因だけであろうか？ 実際には4番目といえる要因が存在する。

D. 感染症治療以外の対応が必要な続発症

宿主側要因の1つと考えてもよいかも知れないが、4番目の要因として感染症治療以外の対応が必要な続発症を忘れてはならない。肺膿瘍内に形成された感染性仮性動脈瘤や有癭性膿胸などがこれに該当する。

それではそれぞれの要因による難治性呼吸器感染

症への実際の対応を次の各論で述べたい。

II. 各論

1. 肺の構造破壊に伴う感染症への対応

代表として、Fibrocavitary type の肺 MAC 症の症例を提示する。

症例

74歳の女性。他院に通院中だったが、X-2年に定期的胸部X線で異常影を指摘され当院を紹介され受診。胸部CTでNTMが疑われ、喀痰検査にて *Mycobacterium intracellulare* がPCRで陽性、右中葉の小粒状影のほか左下葉に空洞を認め、気管支鏡検査にて肺 *M. intracellulare* 症と確定。Rifampicin (RFP), ethambutol (EB), clarithromycin (CAM) を開始したところ、皮疹が出現したため休薬。皮疹軽快後に減感作療法を提案したが、本人の同意が得られなかった。7カ月の休薬中に胸部CT所見の悪化がみられ、本人も薬物治療を受け入れ、RFP 300 mg, EB 500 mg, CAM 400 mg で再開し、RFP 450 mg, EB 500 mg, CAM 800 mg へと増量し、治療を継続したが、画像上改善に乏しく、全体的に左下葉は荒廃が進行、菌培養陽性も持続した。これに対して左下葉切除を提案。本人の理解がなかなか得られず、Full dose での治療開始1年後にやっと手術の承諾を得、主たる排菌病巣と想定される左下葉切除術を施行した。

この症例における胸部CT像の経過を示す (Fig. 2)。初診から1年11カ月後には薬物治療を継続しているにもかかわらず、左下葉における空洞の増大、壁の肥厚、下葉の容積減少がみられる。Shiraishiらは肺MAC症の外科治療の対象として①薬物治療を6カ月継続しても排菌が持続する②病巣が限局し、残存肺に病巣がない③肺機能が保たれていて、全身状態がよい④マクロライド耐性MAC症⑤アスペルギルス症の合併を挙げているが¹⁾、この基準はわれわれの日常の診療における感覚とほぼ合致している。限局した病変では肺葉切除が原則であるが、これら肺抗酸菌感染症に対する手術はあくまでも菌量の減少を目的としたものであって、根治治療ではない点は肺癌の手術と最も大きな差異であり、術後も薬物治療の継続が必要であることは記憶しておく必要がある。

2. 侵襲的検査が困難な患者への対応

血液疾患患者における侵襲性真菌感染症の診断に、

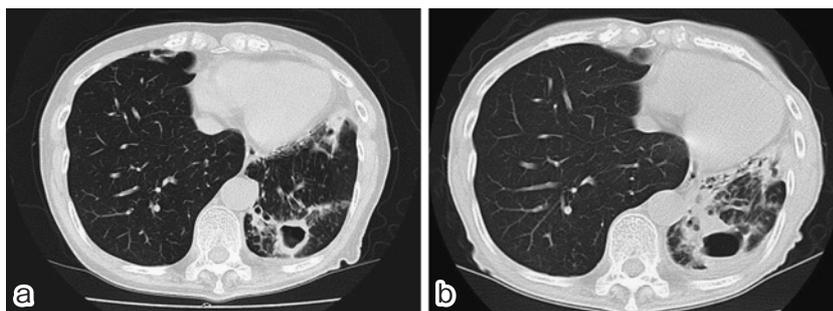


Fig. 2. Chest CT image

(a) First visit

(b) Immediately before operation (23 months after the first visit)

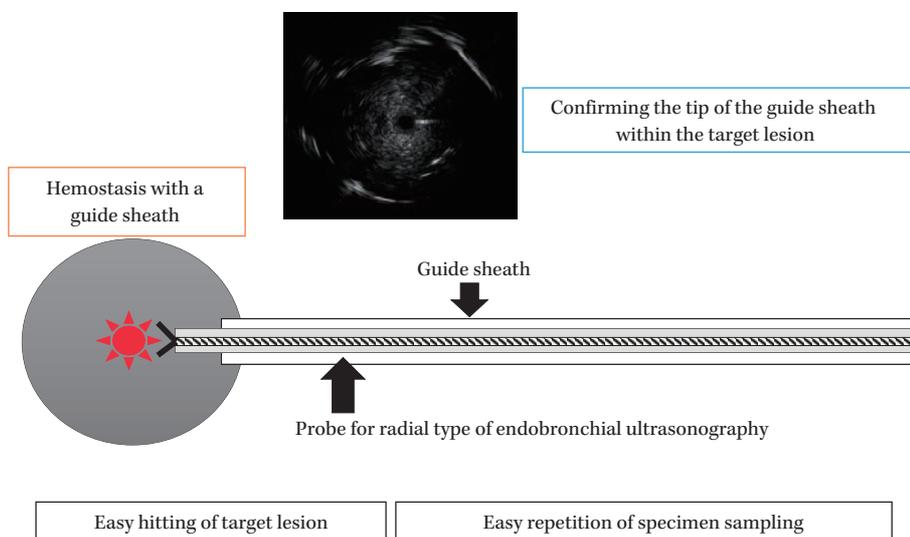


Fig. 3. Schema of VBN and EBUS-GS-TBB

われわれは通常 EORTC/MSG の癌と造血幹細胞移植患者のための侵襲性真菌感染症診断基準を用いている⁶⁾。侵襲性真菌感染症に対する抗真菌薬に関する多くの大規模臨床研究の組み入れ基準では Probable 以上の症例が用いられている。それは Proven に該当する症例が少ないことを物語っており、実際には血小板減少や出血傾向などで、生検が困難な場合が少なくないことに起因している。血液疾患患者にみられる侵襲性真菌感染症の主たる感染臓器の一つに肺があり、診断のアプローチとしては経気管支生検が思い浮かぶが、実際には生検が困難な場合が少なくない。その理由としては、診断のためには生検用デバイスを病変に正確に hit させなければならないことと、生検に伴う出血により視野が得られず生検の反復が困難となることの2点が挙げられる。

われわれはこれらを克服するために仮想気管支鏡ナビゲーション (Virtual bronchoscopic navigation ; VBN) とガイドシース併用超音波気管支鏡 (Transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath ; EBUS-GS-TBB) を用いている。VBN と EBUS-GS-TBB を用いた肺末梢病変診断に関するレビューでは、全体の診断率は 74%、20 mm 以下の病変に耐えうる診断率は 67% と報告されている⁵⁾。

検査手技のシェーマを Fig. 3 に示す。標的的病変へガイドシースを通して超音波プローブを挿入し、病変内にガイドシース先端が入ったことを確認した後、ガイドシースを留置したままプローブを抜き、生検鉗子を挿入し組織を採取することで確実な検体採取が可能となり、かつ生検時に生じる病変からの

出血はガイドシースにより止血が得られるため、繰り返しの組織採取が可能となった。実際の症例を示す。

症例

急性骨髄性白血病の55歳、男性。化学療法中に発熱を認めた。血清 β -D-glucanおよびガラクトマンナン抗原はいずれも陰性で、胸部CTでは多発結節影や空洞を伴うconsolidationを認めた (Fig. 4)。Liposomal amphotericin B (LAMB) の早期治療で陰影は縮小傾向を呈した。この症例に対して前述の



Fig. 4. Chest CT image

アプローチを試み組織を採取した。組織所見を Fig. 5 に示す。肉芽の周辺に真菌塊を認め、菌糸は太めで分枝角は90度前後で zygomycosis を疑う所見を得た。前述の EORTC/MSG の基準⁶⁾の Proven に相当し、肺接合菌症と確定し、LAMB で治療を継続し造血幹細胞移植が可能となった。

当科で行った血液疾患患者におけるガイドシース併用超音波断層法の成績では診断率は概ね良好で、また検査に伴う合併症も満足しうる結果であった。血液疾患患者に対する従来の軟性気管支鏡検査では合併症率15~27%⁷⁾、CTガイド下肺生検では合併症率25~38.5%^{8,9)}と報告されており、その中でも特に気胸が高頻度とされている。この結果よりわれわれはEBUS-GS-TBBを血液疾患患者において有効かつ安全な検査法と位置づけており、今後もこのアプローチを継続して行く方針である。

3. 菌側の要因への対応

標準治療が存在しない病原への対応¹⁰⁾をどのように行うか。

これは同時に治療終了時期が未確立という薬剤側の要因とも関連する。代表的な事例として *M. abscessus* 症を提示する。この菌は非結核抗酸菌のうちで迅速発育菌 (Runyon 分類 IV 群) に属し、中年以降の喫煙歴のない女性、先行する肺病変に続発することが多いとされている。難治で予後不良、確立した治療レジメンはないが、一部に比較的治療反

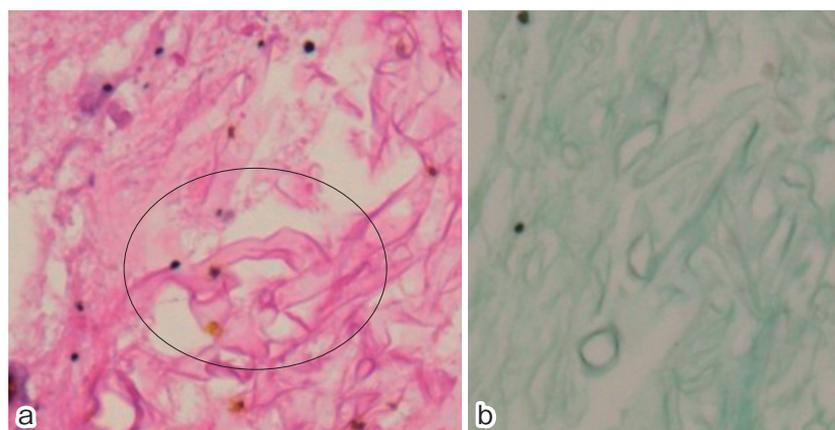


Fig. 5. Histological findings of the lung specimen

(a) HE staining

(b) Grocott's methenamine silver staining

- Cluster of filamentous fungi around the granuloma
- Thick hyphae diverging at 90 degrees
- The morphological findings are suggestive of zygomycosis

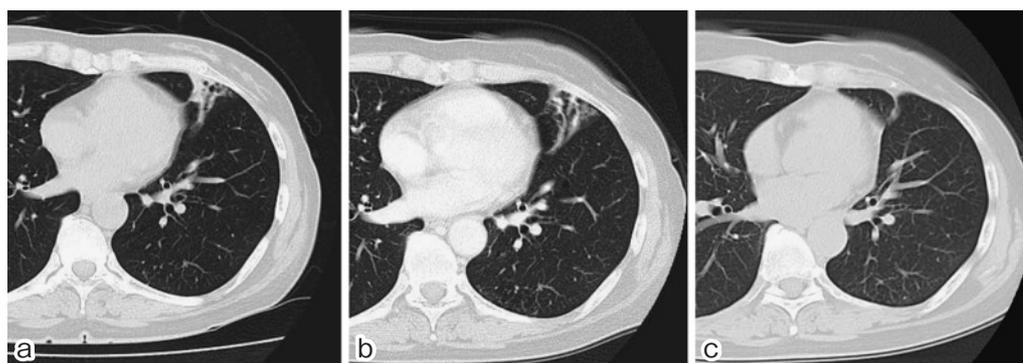


Fig. 6. Chest CT images

- (a) First visit
- (b) Immediately before the operation (3 years and 1 month after the first visit)
- (c) 2 years 6 months after the operation

応性がよい例も存在するとされている。日本では通常CAM+amikacin (AMK) の点滴静注+imipenem/cilastatin (IPM/CS) の点滴静注が行われているが、注射薬の長期投与は現実的ではなく、2007年のATS/IDSAガイドライン2007¹¹⁾では*M. abscessus*には標準的な抗結核薬はすべて耐性であるとし、他の薬剤においても、「たとえ個々の薬剤感受性に準拠し、経口薬のみならず注射薬を併用しても現時点で治癒可能な信頼できる化学療法レジメンはない」としており、外科治療併用の有用性を推奨している。実際の症例を呈示する。

症例

喫煙歴のない50歳の女性。検診で胸部異常影を指摘され受診、自覚症状はなく、併存疾患・既往歴・家族歴も特記すべきものはなかった。画像検査で肺NTM症が疑われ、喀痰検査を反復したが塗抹・培養・PCRすべて陰性であった。初診から8カ月後に気管支鏡検査を施行し、吸引痰で*M. abscessus*を検出した。CAMのMICは8 μg/mLであった。菌の同定後、約1カ月入院しCAM 1,000 mg, IPM/CS 1 g, AMK 500 mgの投与を行い、IPM/CSをfaropenem (FRPM)の内服へ、AMK静注をkanamycin (KM)の筋注へ変更し退院。病変が限局していたため手術も勧めたが、本人の受け入れが得られず、その後も同レジメンで通院治療を継続。治療開始後約8カ月で筋注部位の硬結・疼痛のため再度AMK静注へ変更。この間、喀痰の菌陰性は持続していた。しかしAMKへ変更後1カ月で静脈路の確保が困難となり、minocycline (MINO)の内服

へ変更し、CAM, FRPM, MINOを継続した。このレジメンへ変更8カ月後には喀痰培養で*M. abscessus*を再度検出したため、CAM, FRPM, KMへ戻したところ、今度は肝障害が出現したためすべての薬剤をいったん中止。2カ月後に肝機能が正常化したのでCAM, FRPMをまず再開し、さらにMINOを再開した。肝障害の再発はなかったものの、1カ月後の喀痰で塗抹陽性、2週培養で*M. abscessus*が陽性となり、本人の了解が得られたため、主たる排菌病巣と考えられる左舌区切除を施行した。画像の推移を示す (Fig. 6)。術前の薬物治療により喀痰培養で菌の陰性を長期で維持し、その後再度*M. abscessus*を検出したが、術直前も初診時と画像的には明らかな病変の進行は認めなかった。術後CAM, IPM/CS, AMKを2週間投与し、退院時にCAM, FRPM, KMに変更したが、有害事象はなく、3カ月ごとの喀痰で菌陰性持続を確認でき、画像での再発も認めなかった。術後1年3カ月で薬物治療を終了し、現在薬物治療終了後2年4カ月を経過しているが、再発を認めていない。迅速発育菌では全身状態が良好で、長期間の菌陰性を維持できているという教訓とともに、薬物治療に外科治療を介在させるという治療オプションの有用性を示唆する症例といえる。

4. 薬剤感受性検査の乖離への対応

次に薬剤感受性検査の乖離に関して触れたい。結核菌の感受性検査では固形培地と液体培地を用いる方法があるが、感受性検査の判定が異なったため、

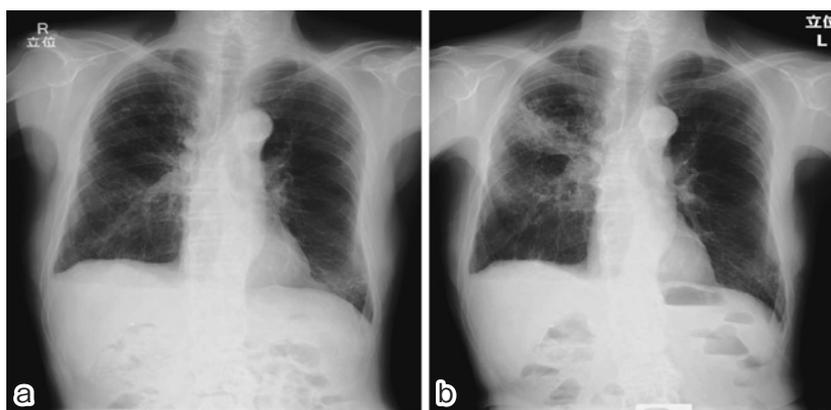


Fig. 7. Chest X-ray images
(a) September X-1 year
(b) September X year

Table 1. Drug susceptibility of the isolates

Isolate obtained on August 24 ; Ogawa's medium	Isolate obtained on October 8 ; Ogawa's medium	Isolate obtained on October 10 ; Microdilution method with liquid broth
SM	S	SM
KM	S	KM
PAS	R	PAS
EVM	S	EVM
INH (0.2)	R	INH (0.2)
INH (1.0)	R	INH (1.0)
REP	S	REP
EB	R	EB
TH	S	TH
CS	S	CS
LVFX	S	LVFX
		PZA

初期治療薬の選択に苦心した事例を提示する。

症例

62歳の女性。胃癌術前精査のCTで、新規に右中下葉に粒状影が認められ、当科を紹介受診した。肺結核疑いで喀痰検査、気管支鏡検査を施行したが陽性結果を得られず経過観察中であった。1年後、胸部異常影で前医を再び受診し、3回の喀痰検査で培養陽性、*M. tuberculosis* と同定され、肺結核と診断された。23歳時に右肺結核で p-aminosalicylic acid (PAS) を3カ月間内服、胃癌で胃全摘の既往がある。胸部X線所見の経過を示す (Fig. 7)。1年の経過で右上肺野から中肺野にかけて consolidation の増大を認めた。当科へ翌日入院し、陰圧隔離、

isoniazid (INH), RFP, EB, pyrazinamide (PZA) の4剤による治療 (HRZE) を開始した。しかし治療開始後6週時点でも菌の陰性化は得られず、その後小川培地普通法を用いた前医での感受性結果が判明しINH, EB, PASの耐性が判明したため、RFP, PZA, streptomycin (SM), levofloxacin (LVFX) の4剤治療へ変更し、菌量の減少、最終的に3回の喀出痰での塗抹陰性が得られ、薬剤変更後6週間で隔離を解除した。

本症例から分離された結核菌の薬剤感受性検査の結果をTable 1に示す。8月に前医で採取された株の小川培地普通法ではPAS, INH, EBに耐性で、10月に前医で採取された株の小川培地普通法と当院で採取された株の微量液体希釈法での結果ではすべてが感受性の判定となっていた。この結果の乖離をどのように解釈すればよいであろうか？ われわれはこれをヘテロ耐性によるものと考えている。MIC値は細胞集団全体の薬剤感受性を測定しているため、耐性菌が少数含まれていても見逃される可能性があり、結核のヘテロ耐性は約3%前後の症例に認めると報告されている¹²⁾。本邦では2000年に結核菌検査指針が改訂され標準法である比率法では1%以上の耐性がある場合を臨床的に耐性と考えたとされている¹³⁾。本症例では、治療開始前の前医での1回目の結果から耐性クローンの存在が示唆されるが、治療開始までの2カ月の遅延により感受性クローンが優勢となり、それが10月時点での感受性結果に反映され、その後HRZEという選択圧によって感受性クローンの淘汰、耐性クローンの選択が初期治療

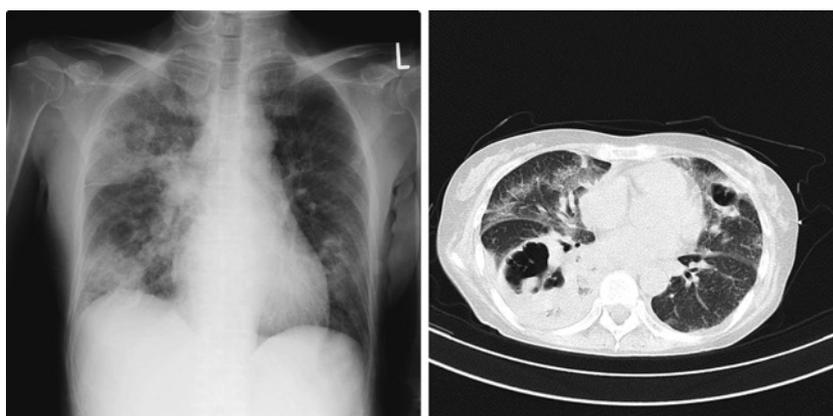


Fig. 8. Chest imaging on admission

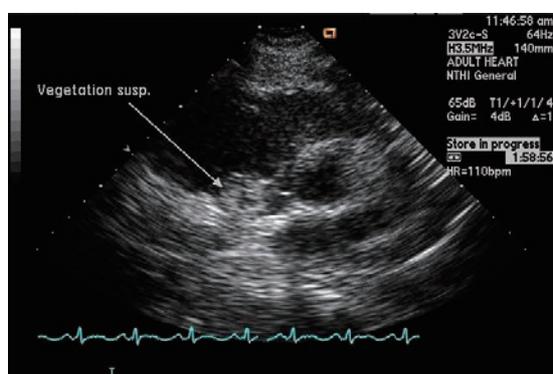


Fig. 9. Transthoracic echocardiogram on the third hospital day
Transthoracic echocardiography revealed vegetations on the tricuspid valve.

の失敗につながった可能性が示唆された。このように臨床経過をふまえて感受性検査の結果を解釈することの重要性を再認識した。この症例では同時に菌側要因と治療薬剤側要因は薬剤感受性という因子を共有していることも実感される。次に宿主側要因、菌側要因、治療薬剤側要因以外の要因について考えてみたい。

5. 感染症治療以外の対応が必要な病態

ある意味、これが最も厄介かもしれない。実例を示す。

症例

67歳の女性。食欲不振、全身倦怠、微熱を自覚したのち、徐々に全身の痛みを感じるようになり、症状出現から1カ月後に救急外来を受診した。症状出現の1カ月前から歯科治療を受けていた。来院時意識は清明、発熱とショックバイタルを認め、酸素

化障害を伴い両肺に coarse crackles を聴取。入院時の胸部画像を示す (Fig. 8)。右全肺野、左中下肺野に consolidation を認め、consolidation 内には複数の空洞を認め、CT では両側の多発する嚢胞、空洞とその周囲の consolidation やスリガラス陰影を認めた。同時に小葉間間質の肥厚も認め、血行性の病態の存在が示唆された。画像所見より敗血症性肺塞栓が疑われたため、第3病日に右心系の感染性心内膜炎を疑い経胸壁的に心エコーを施行し、三尖弁にゆうぜいを確認し (Fig. 9)、右心系感染性心内膜炎に伴う敗血症性肺塞栓症と診断した。当初 gentamicin (GM) と benzylpenicillin (PCG) で治療を開始したが、血液培養より口腔内に由来すると考えられる *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* を検出し薬剤を変更し、炎症所見の改善が得られた。ところが第30病日過ぎより咯血が出現した (Fig. 10)。第37病日に胸部造影CTを施行したところ右下葉の膿瘍内に下肺動脈をフィーダーとする巨大な感染性肺動脈瘤の形成を認め (Fig. 11)、感染性動脈瘤からの出血による咯血と判断した。これに対して、翌日肺動脈造影を施行し、コイルによる塞栓術を施行した (Fig. 12)。治療後肺動脈瘤は造影されず、徐々に瘤そのものの縮小、消失が得られ、最終的には約半年後にすべての空洞の消失を得た。

感染性動脈瘤は真性も仮性も存在するが動脈瘤全体に占める頻度は低いとされており、多くは大循環系に生じ、肺動脈に発生する頻度は知られてはいないが、一般的な印象として比較的まれと考えられている¹⁴⁾。本症例は血液培養で3種の口腔内常在の嫌

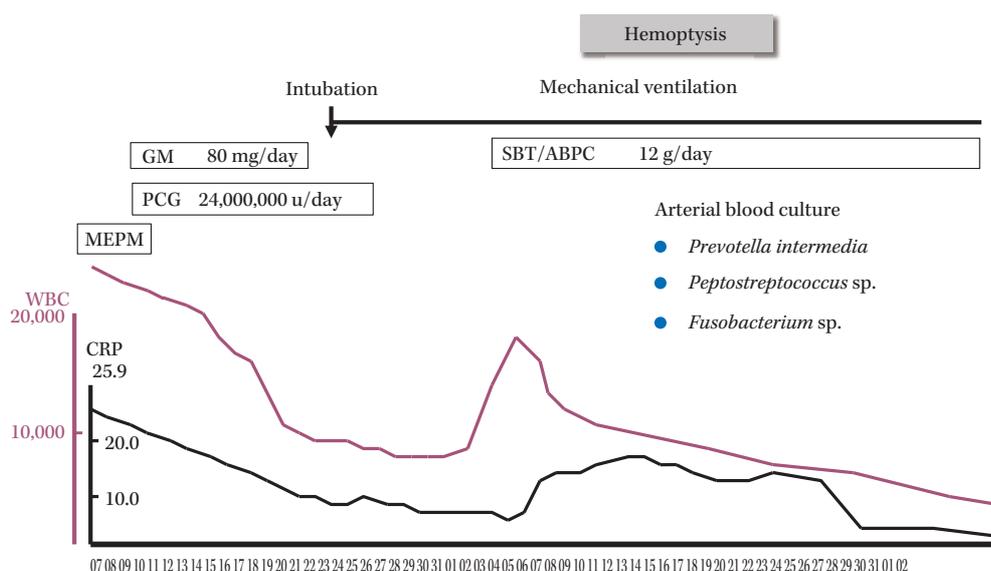


Fig. 10. Clinical course

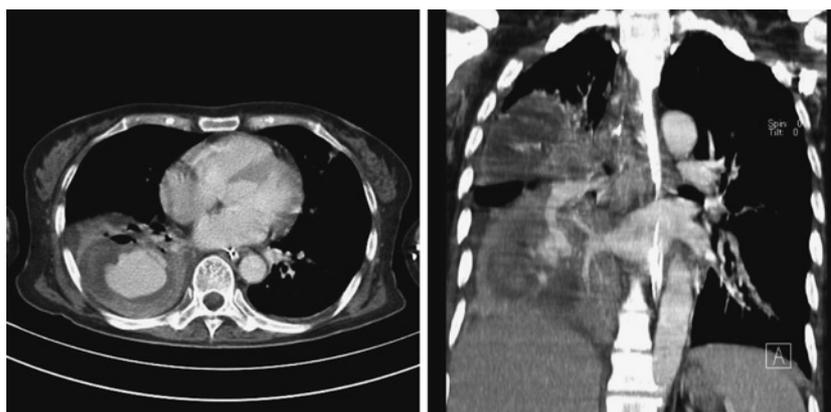


Fig. 11. Contrast-enhanced chest CT images

A huge mycotic aneurysm with blood supply from the right lower pulmonary artery seen in the abscess.

気性菌を検出し、菌の侵入門戸として口腔が、誘因としては歯科治療が、感染性肺動脈瘤の原因として右心系の感染性心内膜炎・敗血症性塞栓が考えられた。近年、感染性心内膜炎の減少とともに感染性心内膜炎によるものは感染性動脈瘤全体の約10%と減少傾向にあると報告されている¹⁵⁾。多くの例で薬物療法のみで根治は得られず、外科的治療を要し、耐術能の関係で血管内治療が選択される例も存在する。このような経験からわれわれは非薬物治療ことに外科治療を難治性呼吸器感染症治療の一つの回答として位置づけている。

われわれのポリシーを振り返った集計を示したい。

当院で2011年4月から2016年3月の期間に呼吸器感染症に対し手術を施行した連続36例の検討である(田中悠, ほか, 市中総合病院における感染性肺疾患の手術症例: 単施設後ろ向き観察研究, 第91回日本感染症学会総会・学術講演会, 2017年4月, 東京)。原疾患としては急性膿胸が半数以上を占め, そのほか肺膿瘍やCPPA, 肺NTM症などが散見される(Table 2)。対象症例で同定された菌を示す(Table 3)。原疾患により菌はもちろん異なるが, 急性膿胸や肺膿瘍が多い状況と関連し, 連鎖球菌属, ブドウ球菌属あるいは嫌気性菌が認められる一方で1/3の例では菌が検出されなかった。これは病巣か

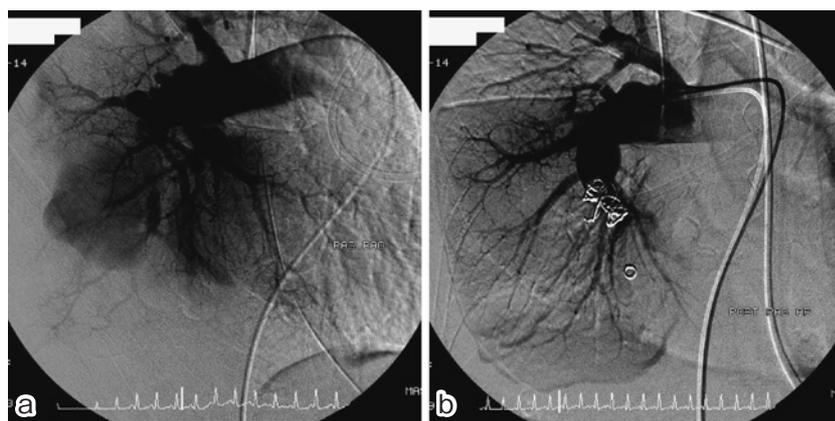


Fig. 12. Pulmonary arteriography by the Seldinger technique
 (a) A huge mycotic aneurysm with blood supply from the right lower pulmonary artery is seen.
 (b) Aneurysm no longer seen after intravascular coil embolization.

Table 2. A consecutive series of 36 patients who underwent surgical procedures for refractory respiratory infection - nature of disease-

Disease	N	(%)
acute thoracic empyema	19	52.8
chronic thoracic empyema	2	5.6
lung abscess	4	11.1
nontuberculous mycobacteriosis	3	8.3
aspergilloma	3	8.3
CPPA	4	11.1
unresolved pneumonia	1	2.8

Table 4. A consecutive series of 36 patients who underwent surgical procedures for refractory respiratory infection - the surgical procedures performed-

Procedure	N	(%)
lobectomy	10	27.8
segmentectomy	3	8.3
cavertomy	6	16.7
debridement	19	52.8
fenestration	1	2.8
endoscopic bronchial occlusion	2	5.6
thorascopic fistula closure	1	2.8

Table 3. A consecutive series of 36 patients who underwent surgical procedures for refractory respiratory infection - microbiological aspects -

Causative pathogen	N	(%)
<i>Streptococcus</i> sp.	5	13.9
<i>Staphylococcus</i> sp.	3	8.3
MRSA	1	2.8
<i>Pseudomonas</i>	1	2.8
<i>Prevotella</i>	1	2.8
Anaerobic bacteria	1	2.8
NTM	4	11.1
<i>Aspergillus</i> sp.	3	8.3
not identified	12	33.3

らの菌検出が必ずしも容易ではないこと、ひいては特異的な抗菌薬選択の難しさを反映したものと思われる。病巣の部位により術式が決まるため、肺内病変、肺外病変での差があるが、膿胸が多い状況を反映し、選択された術式ではデブリドマンが最多だが、

有癭性膿胸に対する開窓術や気管支充填術などさまざまな術式が選択されていた (Table 4)。これら外科的治療の成績を示す (Table 5)。術後再発は8%と少なく、30日死亡は認めなかった。術前の抗菌薬投与日数中央値が7.5日と比較的短いことから、入院早期から外科治療が必要と予想される例を見極め、早期に外科へコンサルテーションしていることが表れていた。

6. 集学的アプローチを必要とする例

最後に、われわれが最も難渋し、集学的アプローチを必要とした症例を提示したい。

症例

70歳の男性。5年前に右下葉肺癌に対して耐術不能のため他院で陽子線治療を受けた既往がある。X年11月に発熱、呼吸困難、喀痰で当科を受診。胸部画像で右にニボー形成を伴う胸水貯留、右肺に consolidation を認め (Fig. 13)、身体所見と併せ有

Table 5. A consecutive series of 36 patients who underwent surgical procedures for refractory respiratory infection -outcome-

Outcome	N	(%)
Postsurgical complication		
re-bleeding	2	5.6
wound infection	1	2.8
pneumothorax	1	2.8
thoracic empyema	2	5.6
Postoperative relapse	3	8.3
Duration of antimicrobial therapy (day) pre-op, median	7.5	
Duration of antimicrobial therapy (day) post-op, median	13	
Hospital stay (day), median	22	
30-day death rate	0	0



Fig. 13. Chest imaging on admission

瘻性膿胸+肺炎と診断した。喀痰グラム染色にてグラム陰性球菌を認め sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) を開始し、胸腔ドレーンを挿入・留置した。培養では *Moraxella catarrhalis* を検出、胸水からは有意菌を検出せず。抗菌薬投与とドレナージで解熱が得られ、炎症所見の改善と膿胸腔の縮小も認め、3週間の SBT/ABPC 終了後、ドレーンを抜去し退院した。しかし、このケースは感染のエピソードをこの後繰り返すことになった。初回エピソードの退院後1カ月で再び発熱、呼吸困難、喀痰を呈し入院。胸部画像で右膿胸腔の増大と右肺に consolidation を認め有瘻性膿胸と吸引による肺炎再発と診断した。SBT/ABPC を開始し、胸腔ドレーンの挿入・留置を行ったが、肺炎は改善傾向に乏しかったため、気

管支充填術による気管支胸膜瘻の閉鎖を試みた¹⁶⁾。気管支充填術後約2週間で肺炎は改善し退院にいたることができた。このように有瘻性膿胸から肺炎を反復する場合には本来、開窓術などによる外瘻化が必要だが、呼吸機能が不良のため耐術不能との判断により代替治療としての気管支充填術を選択した。われわれが行った気管支充填術の実際を示す (Fig. 14)。内腔所見で当初、a に示すように右中間気管支幹から大量の膿性痰の流出を認め、一方留置した胸腔ドレーンからの造影により瘻孔と末梢の拡張気管支が交通しているのは B10a と確認し、B10 根部へポリグリコール酸シートを挿入し、その上から塞栓物質である n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) を散布し末梢まで圧入させ気管支を閉塞した。これに

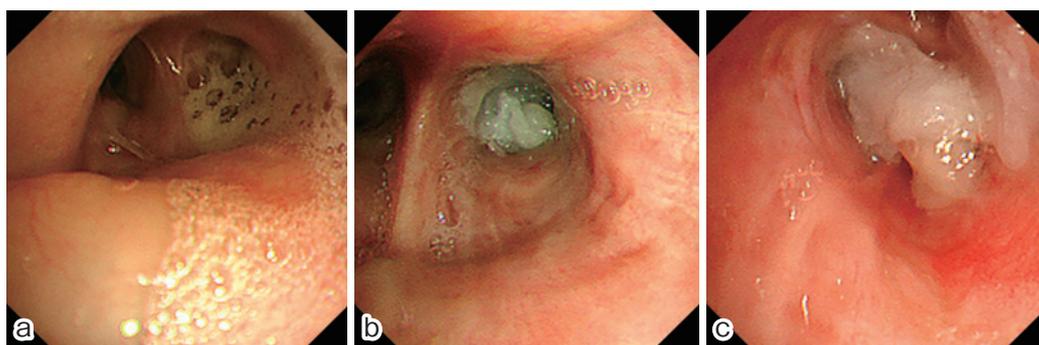


Fig. 14. Endoscopic bronchial occlusion

- (a) Bronchoscopic examination revealed a large amount of purulent discharge from the right truncus intermedius.
(b), (c) Endoscopic bronchial occlusion with a mesh sheet and embolic agent was performed of right B10. After the procedure, the air leak disappeared.

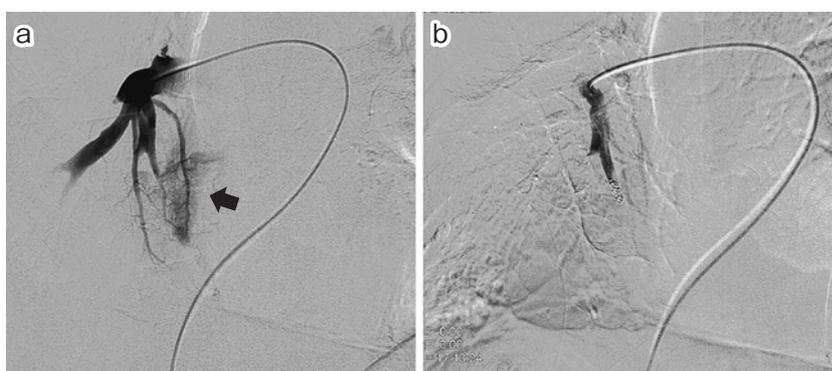


Fig. 15. Pulmonary arteriography by Seldinger technique

- (a) Pulmonary arteriography revealed extravasation from the right lower pulmonary artery A10. The empyema space (arrow) is visualized.
(b) Intravascular coil embolization of right A10 was performed. After the embolization, the thoracic empyema space was no longer seen.

より術後、気腫は消失した。bとcの写真は充填術後の内腔所見である（注：本気管支充填術で用いた塞栓物質のNBCAは本邦では胃静脈瘤の内視鏡的塞栓療法にのみ使用が認められている塞栓物質である¹⁷⁾。しかしながら本剤は血管内塞栓療法に広く使用されており、日本IVR学会により血管塞栓術に用いる場合のガイドラインが作成・公表されている¹⁸⁾。われわれも適応外使用であることを説明し、十分な理解が得られた場合にのみ実施している点をご了解いただきたい）。ところがこの退院から約5カ月で再度発熱、喀痰増加を来し入院。胸部画像では前回と同様の所見を認め、今回は喀痰より肺炎球菌を検出した。SBT/ABPCを開始し、胸腔ドレーンを再度挿入・留置、さらに気腫も認めたため再度

気管支充填術を施行しドレナージチューブからの生理食塩水による洗浄も併用、これにより肺炎はいったん沈静化したが、洗浄中に気管支内へ充填物質の脱離を認め、肺炎が再燃、3回目の気管支充填術を施行し、院内肺炎として抗菌薬を tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) へ変更したが、喀痰から有意菌は認めず約3週間 TAZ/PIPC を継続し、軽快退院にいたった。しかし、その1カ月後、4回目の肺炎エピソードで入院。この時は喀痰より緑膿菌を検出、TAZ/PIPCを開始し、胸腔ドレーンも再度挿入・留置。これにより肺炎は改善傾向を示したが経過中に胸腔ドレーンからの出血によりショック状態にいたった。胸部造影CTで膿胸壁に肺動脈枝の拡張を認め、出血源と想定された。これに対して肺動

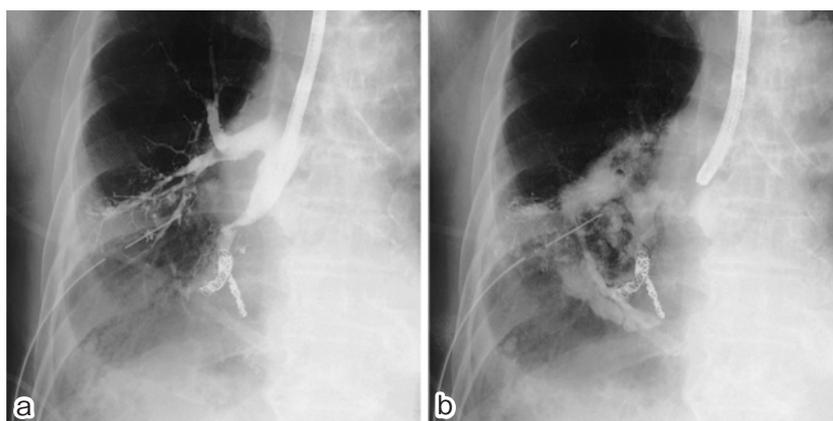


Fig. 16. Fistulography

- (a) Bronchography after bronchoscopic dye injection showed that the contrast medium did not enter the right pleural space.
- (b) Imaging after chest tube injection of dye showed that the contrast no longer entered the lumen of the right lower bronchial lumen.
- Closure of the bronchopleural fistula was confirmed.

脈塞栓術を施行した (Fig. 15)。a では右下肺動脈 A10 より血管外漏出を認め膿胸腔が造影されていることがわかる。b に示すようにコイルスプリングにより右下肺動脈 A10 で塞栓術を施行。これにより術後、膿胸腔は造影されなくなり、止血を得ることができた。抗菌薬治療に加え、気管支充填術、胸腔ドレナージを併用しながら行った気管支造影では a に示すように膿胸腔は造影されておらず、また胸腔ドレインからの造影でも b のように気管支内腔は造影されないことから気管支内腔と膿胸腔の分離を確認することができた (Fig. 16)。このように薬物治療に加え、気管支鏡インターベンションや血管内治療、外科的治療を総動員した集学的治療は難治性呼吸器感染症治療の解決策の一つとなりうるとわれわれは考えている。集学的治療は主になん領域で用いられてきた用語である。がん領域においては外科療法 (手術)、化学療法 (抗がん剤)、放射線療法、免疫療法等、さまざまな治療があるが、いずれか 1 つの治療 (uni-modal treatment) によりがんを十分に治療することは困難であり、これらのいくつかを組み合わせより高い治療効果を得る努力がなされている。このような 2 つ以上の治療モダリティを組み合わせる治療を一般的に「集学的治療」と定義している¹⁹⁾。「集学的治療」という用語は呼吸器感染症領域においては「膿胸のマネージメント」に記載があるものの、報告は少ない²⁰⁾。この中で Heff-

ner らは、患者の複雑な状況に対して画像診断とインターベンションの進歩が呼吸器内科医、呼吸器外科医、インターベンショナルラジオロジストの協調による集学的アプローチを可能にするとして述べており、診療に当たるものは協調体制の構築にも心がける必要性が実感された。

おわりに

難治性呼吸器感染症は薬物治療だけで治癒させることは困難であり、呼吸器外科や放射線科など複数の診療科の絆で克服を模索するという姿勢は、ここで提示した病態をみていただければある程度了解いただけるものと思う。これらハード・ソフト両方のリソースを利用し、患者をよくしようという思いが亀田流の難治性呼吸器感染症診療ということで提示させていただいた。著者のオピニオンが主体であり、かなり偏った内容とは認識しているが、この総説が診療の何かの参考になれば望外の喜びである。

謝辞

本総説は 2017 年 10 月 31 日～11 月 2 日に京王プラザホテルにおいて開催された第 66 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 (神谷茂会長)・第 64 回日本化学療法学会東日本支部総会 (河合伸会長) 合同学会における教育講演 1「難治性呼吸器感染症治療の実際」の講演に基づくものである。同教育講

演の機会を与えていただいた両会長，ならびに座長の労を取られた川名明彦先生に深謝申し上げるとともに，同講演の主旨を本誌の総説として発表することを許された編集委員長の館田一博先生のご高配に深謝申し上げたい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Shiraishi Y, Nakajima Y, Takasuna K, Hanaoka T, Katsuragi N, Konno H: Surgery for *Mycobacterium avium* complex lung disease in the clarithromycin era. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 314-8
- 2) Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, et al: Clinical and radiological features of *Pneumocystis* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and *Pneumocystis* pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med* 2008; 47: 915-23
- 3) Dellièrre S, Guery R, Candon S, Rammaert B, Aguilar C, Lanternier F, et al: Understanding Pathogenesis and Care Challenges of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Fungal Infections. *J Fungi* 2018; 4: E139. doi: 10.3390/jof4040139
- 4) Fujiwara H, Nishimoto N, Hamano Y, Asanuma N, Miki S, Kasayama S, et al: Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 64-8
- 5) Asano F, Eberhardt R, Herth F J: Virtual bronchoscopic navigation for peripheral pulmonary lesions. *Respiration* 2014; 88: 430-40
- 6) De Pauw B, Walsh T J, Donnelly J P, Stevens D A, Edwards J E, Calandra T, et al: Revised definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21
- 7) Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga A C, Stoller J K, Mehta A C: Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004; 125: 712-22
- 8) Gupta S, Sultenfuss M, Romaguera J E, Ensor J, Krishnamurthy S, Wallace M J, et al: Ct-guided percutaneous lung biopsies in patients with haematologic malignancies and undiagnosed pulmonary lesions. *Hematol Oncol* 2010; 28: 75-81
- 9) Wong P W, Stefanec T, Brown K, White D A: Role of fine-needle aspirates of focal lung lesions in patients with hematologic malignancies. *Chest* 2002; 121: 527-32
- 10) 倉島篤行：比較的稀な菌種による肺非結核性抗酸菌症の治療。結核 2011; 86: 923-32
- 11) Griffith D E, Aksamit T, Brown-Elliott B A, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416
- 12) Kumar P, Balooni V, Sharma B K, Kapil V, Sachdeva K S, Singh S: High degree of multidrug resistance and hetero-resistance in pulmonary TB patients from Punjab state of India. *Tuberculosis* 2014; 94: 73-80
- 13) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会 編：新結核菌検査指針 2000，結核予防会，東京，2000
- 14) Benhassen L L, Højsgaard A, Terp K A, de Paoli F V: Surgical approach to a mycotic aneurysm of the pulmonary artery presenting with hemoptysis—A case report and a review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2018; 50: 92-6
- 15) Kim Y W: Infected Aneurysm: Current Management. *Ann Vasc Dis* 2010; 3: 7-15
- 16) 渡辺洋一，別所昭宏，堀内武志，佐久川亮，細川忍，森近大介，他：気管支充填術—EWSを用いた気管支充填術を中心に—。気管支学 2013; 35: 552-5
- 17) ビー・ブラウンエースクラップ：ヒストアクリル添付文書第2版
http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/md/PDF/170163/170163_22500BZX00183000_A_01_02.pdf
- 18) 日本IVR学会 編：血管塞栓術に用いるNBCAのガイドライン 2012。2012
http://www.jsir.or.jp/docs/nbca/130107_NBCA.pdf
- 19) がん集学財団：集学的治療とは
<http://www.jfmc.or.jp/集学的治療とは/> (2020/01/24 アクセス)
- 20) Heffner J E, Klein J S, Hampson C: Interventional Management of Pleural Infections. *Chest* 2009; 136: 1148-59

Refractory respiratory infections in clinical practice

Masahiro Aoshima

Department of Pulmonology, Kameda Medical Center, 929 Higashi-cho, Kamogawa, Chiba, Japan

There is no standard definition for refractory respiratory tract infections. However, in view of the fact that antimicrobial drugs are the mainstay of treatment, it could be defined as infections that are difficult to control by antibiotic treatment alone. Factors related to refractoriness could be divided into host-related factors, pathogen-related factors and therapy-related factors.

1. Host-related factors

Since the focus of infection resides in the respiratory tract, lung or pleural space, structural destruction of the lung parenchyma or bronchi associated with cysts, cavities, bronchiectasis, lung abscesses and pleural fluid collection may cause poor distribution of antimicrobial drugs to these lesions. Such patients would require additional physical therapy such as drainage and/or surgical resection. In immunocompromised hosts, the range of pathogens that can cause disease is significantly broader. In such cases, chest imaging findings may provide a clue for identifying the infecting pathogens, however comprehensive laboratory testing and empiric broad-spectrum treatments are sometimes required. In patients with hematological disorders presenting with invasive pulmonary mycoses infections, invasive procedures for obtaining lung specimens for diagnostic tests are often difficult to perform due to the hemorrhagic diathesis.

2. Pathogen-related factors

In addition to emergence of drug-resistant organisms, there are also many microorganisms for which no established standard medical therapies exist. Sometimes, different results from two or more methods for drug susceptibility testing might make the selection of therapeutic agents difficult. Because filamentous fungi are sometimes difficult to identify by microbiological methods, morphological diagnosis based on examination of tissue specimens is needed.

3. Therapy-related factors

Some respiratory infections, such as chronic progressive pulmonary aspergillosis or *Mycobacterium abscessus* infection, require long-term antibiotic treatment, even though the optimal durations of treatment still remain to be established.

4. Lesions that occur secondary to infection

Sometimes secondary lesions, such as infectious aneurysms and bronchopleural fistula develop secondary to infection, and specific treatments other than antibiotic therapy, may be required, making the condition more difficult to control.

In this review, I present some examples of refractory respiratory tract infections that I have encountered, with a description of the cases from the viewpoints of the factors listed above, and propose multidisciplinary treatment, including surgery and/or bronchoscopic and intravascular interventions, as one of the solutions for overcoming refractory respiratory infections.