

特 集

呼吸器感染症

獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科

濱島 吉男

はじめに

近年、エイズウイルス、出血性大腸菌 O157、新型肺炎ウイルス、高病原性鳥インフルエンザなどの新しい病原体や各種の薬剤耐性菌による感染症などが人々を不安に陥れ、これらの診断や治療に対する関心が高まっている。呼吸器領域においても、重症急性呼吸器症候群やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に代表される薬剤耐性菌などによる新興・再興感染症が問題になっており、これらの病原体は、その遺伝子、病原性に変異が生じて新たに流行することが予想され、それに対する戦略が必要とされている。

本稿ではこれらの主な呼吸器感染症について呼吸器学会ガイドラインを基に概説し、当科で最近経験した主な非定型肺炎の症例を提示する。

I. 呼吸器感染症の動向

新興感染症とは、この20年間に明らかになった病原体による感染症で人における発症率が増加してきているもの、または近い将来に増加すると懸念されるものをいい¹⁾、呼吸器領域における病原体としてはレジオネラ、肺炎クラミジア、SARS コロナウイルスなどが挙げられる。それに対して、かつて存在していたが公衆衛生学上ほとんど問題にならなくなっていた感染症で、近年新たなかたちで再興しているものもある。呼吸器領域では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、多剤耐性肺炎球菌、バンコマイシン耐性腸球菌、多剤耐性結核菌などの薬剤耐性菌が含まれる。従来の感染症は、ある程度限られた集団の中で流行したが、最近はやや人の行き来が世界的になるにつれ感染が短期間で広範囲に及ぶ傾向がある。そのため早期発見と適切な対応が求められ、わが国でも平成15年11月に感染症新法が改定され、呼吸器領域ではSARSが極めて危険性の高い一類感染症に、Q熱とレジ

オネラ症が四類感染症に、バンコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌感染症と腸球菌感染症が定点把握とは別の五類感染症に指定され、届出が義務付けられている。

II. 呼吸器感染症の問題点

1. 市中肺炎

市中肺炎とは、通常の社会生活を営んでいる基本的には健康人に急性に発症する感染性肺炎であり、通常その原因微生物は強毒菌であることが多い。その代表的なものは一般細菌では肺炎球菌やインフルエンザ桿菌であり、非定型病原菌としてはマイコプラズマやクラミジア・ニューモニエ、それに各種ウイルスがある²⁾。このように市中肺炎には細菌性肺炎と非定型肺炎の2つの病型があり、その鑑別が呼吸器学会の成人市中肺炎の診療ガイドライン³⁾に示されている。つまり、症状・所見としては1) 60歳未満、2) 基礎疾患がないか、あるいは軽微、3) 肺炎が家族内や集団内で流行、4) 頑固な咳、5) 比較的除脈、6) 胸部理学的所見に乏しい、また検査成績として7) 末梢白血球数が正常、8) スリガラス状陰影または skip lesion、9) グラム染色で原因菌らしいものがないとの9項目を挙げ、症状・所見の6項目中3項目を満たせば非定型肺炎が疑われ、2項目以下であれば細菌性肺炎が疑われる。検査成績を加えた9項目中では5項目以上を満たせば非定型肺炎が疑われ、4項目以下であれば細菌性肺炎が疑われるとしている。また膿性痰の存在は細菌性呼吸器感染症を強く疑わせる所見であり、マイコプラズマやクラミジア肺炎では、痰はあっても少量で膿性ではなく乾性咳嗽であることも鑑別上の特徴である。

細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別は治療薬の選択の上で非常に重要となる。ガイドラインでは、中等症までの患者については細菌性肺炎であるか非定型肺炎であるかを鑑別した上で、細菌性肺炎が疑われればβ-ラクタム薬を投与し、非定型肺炎が疑われればマクロライドあるいはテトラサイクリン系薬を投与することとしている。しかし、合併症や耐性菌リスクのある症例にはβ-ラクタム薬とマクロライドあるいはテトラサイクリン系薬の併

別刷請求先：濱島吉男

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50
獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科

用かフルオロキノロン系薬の単独投与を行い、両者をカバーする抗菌薬治療が必要になる場合もある。

肺炎マイコプラズマや肺炎クラミジア、レジオネラなどの非定型病原体は、体内に常存することがないため抗菌薬との接触がほとんどなく耐性化はみられない。しかし、肺炎球菌、インフルエンザ菌、緑膿菌などは、気道にコロナイズしていることが多いので、抗菌薬が長期間投与されれば、菌との接触時間が長くなり耐性化が生じるとされる。よって、抗菌薬療法においては、投与量のみならず投与期間をいかに必要最小限にするかが重要になる。以下にこれら肺炎の治療上の問題点について述べる。

1) 細菌性肺炎

肺炎球菌ではペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* : PRSP) が増加しており⁴⁾、ペニシリンだけでなくセフェム、マクロライドにも耐性を示すため、抗菌薬選択の際には注意が必要である。PRSPに対しては経口薬としてニューキノロン薬、テリスロマイシン、ファロペネムが有効であり、重症例にはカルバペネム系薬の点滴静注も用いられる。最近では肺炎球菌ワクチンが高齢者や心疾患、呼吸器疾患、糖尿病などの患者に用いられ、その効果が期待されている。

インフルエンザ菌やメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* : MSSA) 肺炎には、第3世代セフェム系薬や β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、ニューキノロン系薬が有効であるが、メチシリン耐性株、いわゆる MRSA の頻度も高いので注意が必要である。最近、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 (β -lactamase negative ampicillin-resistant : BLNAR) インフルエンザ菌が増加傾向にあり⁴⁾、治療薬の選択に配慮が必要であるが、ペニシリン感受性と判明すればアンピシリンが第一選択薬となる。

肺炎の抗菌薬効果判定基準としては、日本化学療法学会案⁵⁾を用いて評価することが提案されている。すなわち臨床効果判定基準として、1) 体温が37℃以下に低下、2) 胸部X線点数が前値の70%以下に低下、3) 白血球数が9,000以下に低下、4) CRP値が前値の30%以下に低下の4項目について評価し、これら4項目のうち3項目以上を満たせば有効と判断する。これらの効果判定は治療開始後3日目と7日目に施行し、その際治療開始後の喀痰中の原因微生物の消長を観察して判断の参考にすることとされている。

2) 非定型肺炎

非定型肺炎にはマイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、レジオネラ肺炎などが含まれ、これらの病原微生物は通常の細菌用培地に発育しないため同定が難しい。

マイコプラズマ肺炎は通常白血球増多を認めず、咳嗽が強く比較的若年者に発症することが多い。血清マイコプラズマ抗体値には主に補体結合反応、粒子凝集反応が用いられ、抗マイコプラズマ IgM を特異的に測定できる迅速キットが最近市販されている。マイコプラズマは細胞壁を欠くため、細胞壁合成阻害を作用点としたペニシリン系やセフェム系抗菌薬は無効である。第一選択薬はマクロライド系、テトラサイクリン系、ケトライド系薬剤である。呼吸不全を伴う重症例では細気管支炎を合併している可能性があり、胸部CTで小葉中心性粒状病変が広範にみられればステロイド薬を併用する。

クラミジア感染症には *Chlamydia psittaci* によるオウム病や、*C. trachomatis* による性感染症のほかに *C. pneumoniae* によるクラミジア肺炎が知られている。*C. pneumoniae* はヒトからヒトへ咳などによる飛沫感染で伝播するが、感染力はそれほど強力でなく、潜伏期間は3~4週間とされる。現時点では一般診療の場で使用し得る *C. pneumoniae* に特異的で簡便な抗原検出キットはまだない。しかし、抗体測定法として従来よりオウム病の血清診断に用いられてきた補体結合反応は、属特異性で *C. pneumoniae* の感染でも感度は低いながらも陽性になるため用いられることもある。治療としてはミノサイクリン、テトラサイクリン、ニューマクロライドが第一選択薬として用いられるが、ニューキノロンも有効なことが多い。

レジオネラ肺炎は、欧米にはおいては肺炎球菌、マイコプラズマなどに続いて頻度の高い肺炎原因菌とされているが⁶⁾、本邦ではその頻度は欧米に比べて低いとされる。しかしながら重症のレジオネラ肺炎は致死率が高く早期的確な診断と治療が必要であるため、以下にレジオネラ肺炎^{7,8)}についての概要を述べる。*Legionella* は土壌など自然界に広く分布するブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌であり、肺炎の起因菌として最も頻度の高い *L. pneumophila* を代表として現在までに30種以上が知られている。本菌はグラム陰性桿菌に分類されるがグラム染色では染色されにくいいため、本症を疑った場合にはヒメネス染色あるいはアクリジンオレンジ染色などの特殊染色が必要となる。迅速診断法は尿中レジオネラ抗原の測定で、その検出率は高いが、キットによっては *L. pneumophila* 血清型 I を含めたすべての血清型で陽性を呈するものがあり注意を要する。感染経路としては、レジオネラで汚染された水系からエアゾルが発生し、これ

を感受性宿主が吸入して肺炎が発症することが多い。本菌は他の細菌に比べて高温環境に強く、温泉水の誤嚥による発症例や感染源として循環式浴槽が疑われる症例もある。潜伏期間は2～10日で、病初期には発熱、全身倦怠感、筋肉痛などがみられるようになり、次第に咳嗽、喀痰などの呼吸器症状が現れ、ときには呼吸困難を呈する。また下痢などの消化器症状や頭痛、傾眠などの精神神経症状もしばしばみられる。第一選択薬はマクロライド系薬剤やエリスロマイシンであるが、ニューキノロン系、テトラサイクリン系薬剤、リファンピシンも有効である。重症のレジオネラ肺炎は致死率が高いので、重症肺炎の治療に関してはレジオネラ肺炎を想定した抗菌薬を当初から含めるべきであり、またその診断には温泉旅行歴などについての病歴聴取が重要となる。

2. 院内肺炎

院内肺炎とは入院後48時間以降に発症した肺炎であり、尿路感染症に次いで発症頻度が高く、また死亡率が極めて高い院内感染症である。院内肺炎では患者自身に基礎疾患があることが多く、また抗菌薬や免疫抑制剤、手術などの治療歴を有することが多い。慢性呼吸器疾患を有する患者では、気道に細菌が持続感染している場合が多く、細菌培養の結果だけでは持続感染菌か原因菌かの鑑別は困難である。よって喀痰のグラム染色を行うべきであり、優勢となっている菌種や好中球による貪食像などを確認することが必要である。

成人院内肺炎の診療ガイドライン⁹⁾によれば、入院早期における細菌性肺炎の病原微生物としては肺炎球菌とインフルエンザ菌が多いが、入院晩期では緑膿菌、Enterobacter属、Acinetobacter属、肺炎桿菌、セラチア、大腸菌を含む好気性グラム陰性桿菌や黄色ブドウ球菌が多く、内因性、他の患者、環境、経管栄養、ヘルスケアワーカー、医療器具が主な感染源であるとされる。肺炎発症直後の治療としてはエンピリック治療となり、抗菌薬選択の判断基準がガイドラインに示されている。つまり院内肺炎を発症した症例が特殊病態下にあるか、ないかをまず見きわめ、なければ肺炎の重症度と危険因子の有無によってI～III群に分け、それぞれの抗菌薬選択が推奨されている。好中球減少、細胞性免疫不全、液性免疫不全、人工呼吸器管理下、誤嚥による特殊病態下では、重症度や危険因子に関係なくIV群として扱われ、その抗菌薬選択基準が決められている。その際耐性菌の可能性を考慮して強力な抗菌薬を併用する傾向にある。最近の動向としては¹⁰⁾、黄色ブドウ球菌の殆どがβ-ラクタマーゼを産生するペニシリン系薬耐性であり、さらにメチシリン耐性株 (methicillin resistant Staphylococcus

aureus : MRSA) の頻度が高いとされる。緑膿菌では、有効性の期待できたペニシリン系薬やセフェム系薬、あるいはアミノグリコシッド系薬での耐性化が進み、さらにキノロン系薬やカルバペネム系薬にも耐性を示すものが増加しており、これらを含めた多剤耐性緑膿菌の出現が問題になっている。肺炎桿菌では、最近、第3世代セフェム系薬耐性株が注目され、これらの耐性株は基質拡張型β-ラクタマーゼを産生しているとされる。

人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia : VAP) は、他の院内肺炎と比べて重症例も多く、また起因菌としては耐性菌が多いため^{11, 12)}、耐性菌のリスクが高い患者では作用機序の異なった2種類の抗菌薬の投与が推奨されている。

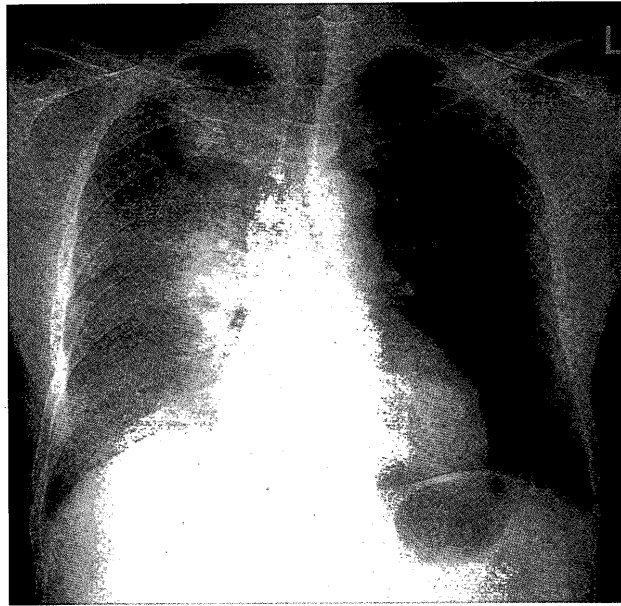
3. 免疫不全患者の肺炎

白血病、再生不良性貧血、副腎皮質ステロイド治療、抗癌剤や免疫抑制剤の使用、放射線治療、HIV感染、悪性リンパ腫などによって好中球、液性免疫、細胞性免疫の障害を伴うことが多く、これらの免疫不全時には様々な感染症が発症しやすい。好中球減少としては、好中球500個/μl以下では易感染性が目立つようになり、3週間以上持続すると細菌感染だけでなく真菌感染症の頻度も増す。肺炎の原因微生物としては細胞外増殖をする化膿菌、真菌としてはアスペルギルス、ムコールが大半を占めるとされる。液性免疫不全としてはIgGが500 mg/dl以下になるとIgG減少に関連したオプソニン抗体が関与し、莢膜を持つ細菌に対する防御が主に抑制される。細胞性免疫不全としては、CD4陽性リンパ球数の減少の程度が肺炎発症と原因微生物の種類に影響される。HIV感染患者では500個/μl以下では肺炎球菌、インフルエンザ菌、緑膿菌などによる細菌性肺炎が、200個以下ではカリニ肺炎、クリプトコッカス症、トキソプラズマ症が、50個以下ではサイトメガロウイルス肺炎が好発しやすい。ガイドラインでは、好中球数500/μl以下ではイトラコナゾール+第3世代または第4世代セフェム系薬、またはカルバペネム系薬を、IgG 500 mg/dl以下では免疫グロブリン+上記抗菌薬を、CD4リンパ球200/μl以下ではST合剤+フルオノキノロン+イトラコナゾール+上記抗菌薬の使用が推奨されている。

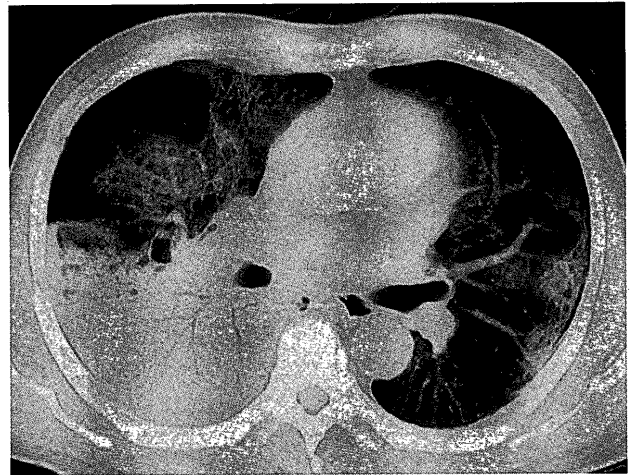
Ⅲ. 当科で経験した非定型肺炎

1. レジオネラ肺炎

症例は61歳、男性。温泉旅行から帰宅6日後に発熱、下痢、全身倦怠感が出現。9日後に呼吸困難、軽度の見当識障害が出現したため当科入院。入院時白血球数8600/μl, CRP 31.7 mg/dl. 喀痰L.pneumophilia PCR陽



胸部XP

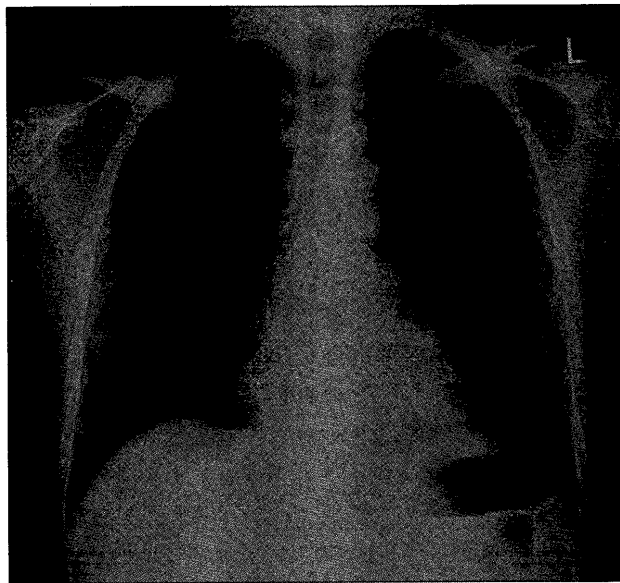


CT

図1 レジオネラ肺炎

胸部XP：右肺のほぼ全肺野に濃淡のある浸潤影を認める

CT：右上葉の air bronchogram を伴う大葉性肺炎像と左上葉末梢領域に浸潤影を認める



胸部XP



CT

図2 カリニ肺炎

胸部XP：全肺野にびまん性スリガラス陰影を認める

CT：両肺野に ground-glass opacity がみられ、一部地図状の分布を示す

性，尿中 *L.pneumophila* 血清型 I 抗原陽性，喀痰中にレジオネラ菌が分離培養された。人工呼吸管理下で，入院初日からミノサイクリン，第2病日からエリスロマイシンとリファンピシンを投与した。炎症所見は軽減したが呼吸状態の改善なく，ステロイドパルス療法施行する

も第8病日に死亡。剖検肺のHE染色では大葉性肺炎の所見がみられ，肺胞腔内にヒメネス染色陽性の短桿菌を認めた。入院時の胸部XPとCT所見を示す（図1）。

2. カリニ肺炎

症例は41歳，男性．約4ヶ月前から感冒様症状が持続し，呼吸困難が出現するようになったため当科入院．入院時に口腔内カンジダ症を認め，白血球数10300 μ /l，リンパ球CD4/8比0.16，CD4数66個/ μ l，CRP 9.5 mg/dl，HIV-1,2陽性であった．喀痰ではP. Carinii PCRが陽性であった．カリニ肺炎に対してST合剤，イセチオン酸ペンタミジン製剤などを用いたが，ARDS，DICを併発して入院約1ヶ月後に死亡．入院時の胸部XPとCT所見を示す（図2）．

文 献

- 1) The World Health Report 1996 ; Fighting disease, Foresting development. The state of world health. World Health Organization, Genevo, p15, 1996.
- 2) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al : Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. Chest, **114** : 1588-1593, 1998.
- 3) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会 : 成人市中肺炎診療の基本的考え方. 日本呼吸器学会, p 5, 2000.
- 4) Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G. et al : Antibiotic resistance among clinical isolates of Haemophilus influenzae in the United States in 1994 and 1995 and detection of β -lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate : results of national multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother, **41** : 292-297, 1997.
- 5) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会 : 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案). 日本化学療法学会誌, **45** : 3-17, 1997.
- 6) Lieberman D, Porath A, Schlaeffer F. et al : Legionella species community-acquired pneumonia. A review of 56 hospitalized adult patients. Chest, **109** : 1243-1249, 1996.
- 7) 館田一博, 山口恵三 : レジオネラ肺炎. 新興再興感染症. 山口恵三 (編), 日本醫事新報社, 東京, pp 7-13, 1997.
- 8) Fraser RS, Muller NL, Colmoan NC, et al : Pulmonary infection. Fraser and Pare's Diagnosis of the Chest. 4th edition. WB Saunders, Philadelphia, pp 770-774, 1999.
- 9) 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 : 成人院内肺炎診療の基本的考え方, pp 1-7, 日本呼吸器学会, 2002.
- 10) 二木芳人 : 呼吸器感染症. 抗菌薬使用の手引き. 日本感染症学会/日本化学療法学会, pp 56-75, 2002.
- 11) Bregeon F, Papazian L, Visconti A. et al : Relation of microbiologic diagnostic criteria to morbidity and mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. JAMA, **277** : 655-662, 1997.
- 12) Lynch JP. : Hospital-acquired pneumonia. Chest, **119** : 373 S-384 S, 2001.