

IV. 感染症

1. ウイルスと細菌感染のかかわり

—呼吸器感染症を中心に—

長崎大学熱帯医学研究所 ながたけ 永武 つよし 毅 やました ひろし 山下 広志 ひろせ ひでひこ 広瀬 英彦

Key words: ウイルス性呼吸器感染症, 細菌性呼吸器感染症, インフルエンザワクチン, 上気道感染予防

はじめに

インフルエンザの大流行に一致して死亡率が高くなる(超過死亡)要因として, 慢性呼吸器疾患, 心疾患など基礎疾患が重篤なハイリスク患者への感染に加えて, 2次性細菌性肺炎発症の増加が大きなウェイトを占めることが知られている¹⁾。ウイルスの先行感染が細菌の感染を容易にするメカニズムとしては, ①ウイルスの上気道粘膜上皮細胞への感染によって, バリヤーたるべき上皮細胞の障害, 脱落, ②上気道組織への細菌付着と増殖, ③ウイルス感染の下気道への波及による下気道粘膜上皮細胞の障害と上気道から下気道への病原細菌への侵入・増殖によって細菌性下気道感染症が発症すると考えられている。しかるに, 実際の臨床の現場では先行のウイルス感染と2次性細菌感染症を同時に証明し, かつこれらの異なった種類の病原体についての相互作用をダイナミックに解析してゆく手法は, まだ確立されたものとはなり得ていない。一方では, 今日の診断技術の進歩はこれまで病原体診断が比較的困難とされてきたウイルス, マイコプラズマ, クラミジアなどの個々の病原診断を可能なものとし, これらと細菌感染症との関わりについても臨床的に追求する道を拓いてきた。ここでは, ウイルスと細菌の関わりについて呼吸器感染症を場として論じてみたい。

1. ウイルスと急性呼吸器感染症 (ARI)

小児ではウイルス性肺炎・気管支炎が高率にみられる。乳幼児ウイルス性肺炎で最も重要なのがRSウイルスであり, パラインフルエンザウイルス, アデノウイルスが続く。成人ではインフルエンザウイルスが最も重要であり, アデノウイルスによる閉鎖社会でのARI流行もよく知られている。また, 成人でも麻疹ウイルス肺炎, 水痘・带状疱疹ウイルス肺炎などを発症し, 時に重症となることがある。今日, AIDSなど免疫不全患者の増加と共にサイトメガロウイルス肺炎も注目される時代となった。沼崎ら²⁾のマイクロプレート法の普及によって病原診断が簡便となる一方, 早期の抗原検出法としてDNA hybridization, polymerase chain reaction (PCR) 法などの開発による診断法の進歩がみられる。また, 一定期間での抗体価の上昇をみる血清診断は今日まで臨床の現場で最も良く用いられてきたが, ウイルスと他の病原体との相互作用をみるのには不向きで抗原検出や病原体分離の手法が必要である。かかる中にあって, 石和田ら³⁾は乳児急性下気道感染症の起炎病原体検索を細菌感染は血液培養と洗浄喀痰培養, ウイルス感染はウイルス分離, 抗原, 抗体検査, マイコプラズマ感染は抗体検査, クラミジア感染は抗原検査を用いて行い87症例99エピソードのうち71エピソード(71%)の起炎病原体を明らかにし, 報告した。起炎病原体判明例のうち, 細菌感染が43エピソード(43%), ウイルス感染は37エピソード(43%), 不明なものが10エピソード(10%)であった。

表1⁴⁾ 急性気管支炎の起炎菌分離状況

	喀痰培養菌数/ml				咽頭培養のみ	計
	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁵		
<i>H. influenzae</i>	2	19	1	2	9	33(37.9%)
<i>S. pneumoniae</i>		16			5	21(24.1%)
<i>B. catarrhalis</i>	2	7	2		4	15(17.2%)
<i>S. aureus</i>				4	9	13(14.9%)
<i>S. pyogenes</i>		2			1	3(3.5%)
<i>K. pneumoniae</i>			1		1	2(2.3%)
	4	44	4	6	29	87

(1989年 彦岐公立病院)

かぜ症候群に合併した急性気管支炎108エピソード中70エピソード(64.8%)から病原細菌が検出された。

ソード(37%), マイコプラズマ感染は4エピソード(4%), クラミジア感染は3エピソード(3%)の結果であったが、特に細菌とウイルスの重感染を13エピソード(13%)に認め、マイクロプレート法を用いたウイルス分離がウイルス感染流行の把握に有用であることを指摘している。また、冬期でのインフルエンザの流行状況やマイコプラズマの年間を通しての散発的発生などは隆杉らの成人での成績とも一致している。

2. 2次性細菌感染症においてみられる今日の変貌

隆杉ら⁴⁾は成人において急性気管支炎の検討から、ウイルスなど非細菌性呼吸器感染症が約半数で証明され、さらに約半数の症例で2次性細菌感染がみられることを報告した(表1)。かかる中で、特徴的なことは急性細菌性呼吸器感染症の起炎菌の第1位がインフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)であり、次いで肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)とブランハメラ(*Branhamella catarrhalis*, 今日*Moraxella (B) catarrhalis*とも呼ばれる)の3菌種が代表的な呼吸器親和性の高い病原細菌となっている点である。ここで強調しておきたいのは今日の呼吸器病原細菌の傾向としては起炎菌の変貌と多剤耐性化がみとめられることである。

1) インフルエンザ菌: 呼吸器感染症の起炎菌として検出されるインフルエンザ菌のほとんどが莢膜をもたないnon typableインフルエンザ菌であり、組織侵襲性はtype bなどのtypableインフルエンザ菌に比べて低い。肺炎などの病態でも以前の肺炎球菌性肺炎によく認められた大葉性肺炎などの重症の形態をとるものは少く、軽症から中等症の気管支肺炎の形でみられることが多い。インフルエンザ菌では20%前後にβ-ラクタマーゼ産生に伴うペニシリン耐性が認められること、及び多種類の抗菌剤に対して軽度耐性傾向が強まっており、今後の注意が求められている。

2) 肺炎球菌: 今日、抗菌化学療法の進歩もあって早期診断早期治療が可能となったことから重症の大葉性肺炎の形をみることは少なくなったが、肺炎球菌は呼吸器病原細菌の中でもきわだって病原性の強い細菌とされ、肺炎や髄膜炎での中心的起炎病原菌であった。

また、肺炎球菌における世界共通の問題点としてペニシリン耐性の増加があげられているが、実際には我が国で増加がみられるのはセフェム耐性、テトラサイクリン耐性、マクロライド耐性など多剤耐性肺炎球菌であり、特にβ-ラクタム剤とマクロライド耐性の急増が1980年代後半から1990年代前半にかけてみとめられる点が注目される^{5,6)}。

3) ブランハメラ(モラクセラ・カタラーリス)：グラム陰性球菌による呼吸器感染症の増加が世界的に認識されるようになったのは1980年代に入ってからである。ブランハメラがナイセリアと分離同定されるようになってからの歴史が浅いこともあってまだ十分検査が出来ない施設もみられる。いずれにしても、ブランハメラ感染症が増加してきた背景には β -ラクタマーゼ産生の急増による β -ラクタム剤耐性化があることは明らかであり、今日呼吸器感染症や耳鼻科領域感染症でペニシリン無効の起炎菌の代表となっている⁷⁾。

4) 黄色ブドウ球菌：もともと鼻腔など粘膜上皮細胞の常在細菌としての面と病原細菌となった場合の毒素産生性や化膿性病巣を作り易いことよっての強毒菌としての側面を合せ持つ細菌である。ヒトとの関わりも深い分だけ抗菌剤に対する耐性化も受け易い菌種であり、院内感染の原因菌となっている。今日、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に代表される院内感染の黄色ブドウ球菌は多剤耐性であり、ペニシリン、セフェム(特に第3世代)、マクロライド、テトラサイクリンなどに耐性である。

3. ウイルスと細菌のかかわり

一般に「かぜ症候群」の流行の時期に一致して細菌感染症が増加する要因の一つにウイルス感染後に細菌の上皮細胞への付着増殖が容易になることが考えられ、いくつかの実験的検討成績も示されている。今日、ウイルス感染のメカニズムに関する研究の中で明らかになってきたのは、インフルエンザウイルスの細胞への侵入過程では、ウイルス表面にある赤血球凝集素(HA)がまず細胞膜のレセプターに吸着してエンドサイトーシスで細胞内へウイルスが取り込まれる。この際に重要なことは、通常HAは膜融合活性を持たない前駆体として合成されるものであり、宿主のプロテアーゼによって解裂を受けることによって膜融合活性を発現出来るようになるということである⁸⁾。一方、これまで上気道への親和性の高い種々の細菌類がプロテアーゼや生理活性物質を産生している

ことはよく知られている。田代ら⁹⁾はラット気管支のクララ細胞が分泌するトリプターゼ・クララに肺におけるインフルエンザウイルスの活性化作用があることを見出した。また、黄色ブドウ球菌の70%はHAを解裂活性化し得るプロテアーゼを産生していることを報告した中で、これらの菌株のプロテアーゼにはウイルス株のHA解裂に対する選択性がみとめられることを明らかにした。すなわち、細菌の種類や菌株とウイルス株の間での組み合わせによって、ウイルス感染や増殖の起り易さに差がみとめられることが実験的に確認されたことになる。また、Scheiblauserら¹⁰⁾によれば、インフルエンザ菌や緑膿菌をインフルエンザウイルスと共にマウス肺に混合感染させた場合、各々の単独感染に比べてウイルスの活性化と増殖が増強する。これらの事実から、細菌の持つIgAプロテアーゼは細菌そのものの増殖に有利のように局所免疫抑制に働く以外に、インフルエンザウイルスのHAの解裂活性化を介して、ウイルスの増殖増強作用を有すると考えられる。従って、臨床の間では細菌感染に伴う種々のプロテアーゼ産生が、ウイルスの病原性を高める作用をみせていると考えられる。今後さらに、異なる細菌相互およびウイルス相互のかかわりについても検討してゆく必要がある。

4. 呼吸器病原細菌の咽頭付着に及ぼす「かぜ症候群」の影響

私共は幼稚園や学校、父兄などの協力を得て、健康小児や健康成人での咽頭への病原細菌付着と「かぜ症候群」の及ぼす影響について調査した。方法は問診と咽頭の理学的所見からかぜ症候群の有無を診断し、先行感染有り群と無し群の2群に分け、咽頭培養については定量的に行った。その結果、小児では先行感染有り群(2週間以内の発症はすべて含む)が感染無し群(無症候群)に比べて呼吸器病原細菌付着率は高いが、小児では全般的に高率に病原細菌を付着しておりcarrierとしての意味も大きいことが明らかであった。一方、健康成人では感染無し群で呼吸器病原細菌付着をみ

ることはほとんどなかったが、感染児童の親や教師に無症状で付着している例がみとめられた。また、成人でも先行感染有り群では低率ではあるが病原細菌付着が増加していた。

5. ウイルスおよび細菌感染の予防策

急性呼吸器感染症においてウイルスと細菌との関与が大きいことから、発症予防としては、①ワクチンによるウイルス、細菌感染の予防、②上気道への病原細菌の付着・増殖の防止の為に徹底したうがいや予防的抗菌化学療法、③早期診断、早期治療による呼吸器感染症の重篤化防止などが考えられる。

1) ワクチン療法:「かぜ症候群」のウイルスなどの原因すべてに対して予防する対策は徹底した

手洗いとうがいしかないが、インフルエンザについてはワクチン療法が一定の予防法として期待できる。日本では学校などでの集団接種を通し小児での流行予防を目指した結果として、大流行時の予防効果が完全なものとはなり得なかったことから、任意接種のワクチンとなり、その有用性が忘れ去られようとしている。しかるに欧米では高齢者などのハイリスク群を中心にインフルエンザワクチン接種によって、肺炎などでの入院が半減し、入院治療費の軽減につながることが示されている。また、細菌ワクチンでは肺炎球菌ワクチンとインフルエンザ菌type b (Hib) ワクチンが実用化されている。いずれもハイリスク群への投与が中心となるが、今後日本での臨床データの収集が求められる。

表2¹⁰⁾ 慢性繰り返し下気道感染症に対するPVP-Iodineうがいの感染予防効果
(緑膿菌, 黄色ブドウ球菌を除く)

症例				観察期間 (月)	急性増悪回数		感染予防効果 (減少率)
No.	Name	Age	Diag		うがい前	うがい後	
1	K. N.	73	CB	28	8	2	75.0%
2	K. M.	53	CPE	26	9	2	77.8%
3	J. I.	75	CB	24	7	3	57.1%
4	S. M.	75	CB	24	3	1	66.7%
5	H. O.	73	CB	24	6	4	33.3%
6	M. T.	64	BE	24	8	2	75.0%
7	H. H.	73	CB	24	2	1	50.0%
8	T. F.	55	CB	18	5	2	60.0%
9	S. F.	51	BE	17	2	2	0
10	T. H.	54	CB	12	4	2	50.0%
11	T. S.	63	BE	12	2	1	50.0%
12	K. H.	57	CB	12	2	0	100.0%
13	K. I.	22	CB	8	6	4	33.3%
14	T. O.	25	BE	6	3	2	33.3%
計				259	67	28	/
平均				18.5	4.8	2.0	58.2%

CB: Chronic bronchitis, BE: Bronchiectasis

CPE: Chronic pulmonary emphysema + infection

感染予防効果(減少率) = $\frac{\text{うがい前感染回数} - \text{うがい後感染回数}}{\text{うがい前感染回数}} \times 100$

2) 上気道感染防止対策：上気道,特に咽頭へのウイルスや病原菌などの付着防止には徹底したうがいと手洗いが有用である。ポピドンヨードのうがいによる病原細菌付着防止が慢性下気道感染症でのくり返し感染防止策となることは臨床的に証明されている(表2)¹⁰⁾。

3) 抗菌化学療法と重症化防止

明らかにウイルス感染と考えられる時期にむやみに抗菌化学療法を行うべきではない。抗菌化学療法の適応となる「かぜ症候群」から細菌性気管支炎や肺炎への進展が考えられる症状としては、①高熱の3日以上持続、②高度の咽頭発赤、扁桃腺腫脹、③膿性分泌物(鼻汁、喀痰)がみられれば、細菌感染の関与を疑う根拠となる。しかし、この場合に大切なのは急性の細菌感染症であるので、適切な(抗菌力の良い)抗菌剤を短期間で用いることが原則である。

おわりに

気道におけるウイルスと細菌のかかわりについてはまだ多くの解明すべき問題があり、興味がつきない。感染予防については今後、多くの呼吸器病原体での、ワクチン療法の発展が待たれるが、とりあえず私共が取り得る手段としてのうがいなどの健康教育とハイリスク群を中心にインフルエ

ンザワクチンなどの接種についての社会的な評価を高める必要がある。

文 献

- 1) 永武 毅, 松本慶蔵: 本邦臨床統計集(上), ウイルス性肺炎, 日本臨牀 50: 434, 1992.
- 2) 沼崎義夫: 現在のウイルス検査の現状と問題点, 抗原検査—われわれが開発した簡便なウイルス分離法(マイクロプレート法)と2年間の小児気道感染症からのウイルス分離成績, 臨床とウイルス 15: 475, 1987.
- 3) 石和田稔彦, 他: 乳児急性下気道感染症の疫学, 感染症誌 70: 463, 1996.
- 4) 隆杉正和, 他: 気道感染症—急性気管支炎における二次性細菌感染症と肺機能におよぼす影響, 化学療法の領域 6: 1399, 1990.
- 5) 渡辺貴和雄, 他: 肺炎球菌の薬剤感受性の推移— β -ラクタム剤を中心に—, 化学療法の領域 10: 19, 1994.
- 6) 紺野昌俊, 他: 全国各地で分離された肺炎球菌の疫学的研究, 感染症誌 68: 1338, 1994.
- 7) 松本慶蔵, 他: *Branhamella catarrhalis* 性呼吸器感染症, 日内会誌 71: 44, 1982.
- 8) 田代真人: インフルエンザウイルスと細菌, 化学療法の領域 12: 1803, 1996.
- 9) Scheiblaue H, et al: Interactions between bacteria and influenza A virus in the development of influenza pneumonia. J Infect Dis 66: 783, 1992.
- 10) 永武 毅, 中山隆英: 特集, 新たな耐性菌を作り出さない化学療法, 感染症の予防, I. 咽頭殺菌療法, 化学療法の領域 7: 90, 1991.